

CONTRIBUTION à l'ETUDE du "SARCOME de STICKER"

ESSAIS DE TRAITEMENT PAR LES AGENTS ALKYLANTS

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Paul DESCHANEL

Né le 14 Avril 1935, à CLERMONT-FERRAND

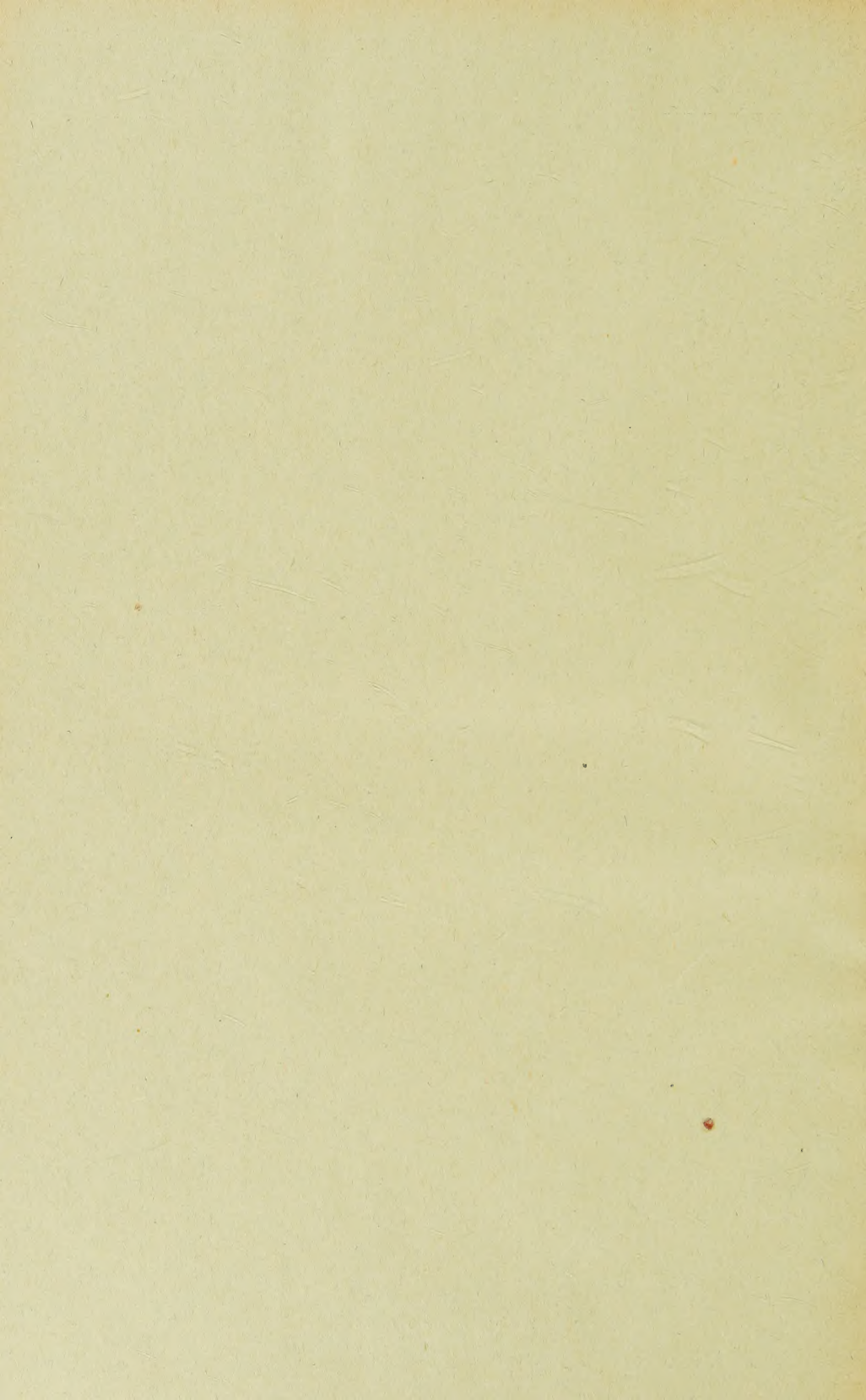


Imprimerie DELZANNO

32, Cours d'Herbouville, 32

LYON

1962



CONTRIBUTION
à L'Etude du "Sarcome de Sticker"

Essais de traitement par les agents alkylants

CONTRIBUTION à l'ETUDE du "SARCOME de STICKER"

ESSAIS DE TRAITEMENT PAR LES AGENTS ALKYLANTS

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Juin 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jean-Paul DESCHANEL

Né le 14 Avril 1935, à CLERMONT-FERRAND



Imprimerie DELZANNO

32. Cours d'Herbouville, 32

LYON

1962

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur	MM. FLORIO
Directeur honoraire	JUNG
Professeur honoraire	CUNY

PROFESSEURS

Physique, Chimie, Pharmacie, Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie —	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores, Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la reproduction	BERTRAND
Microbiologie, Immunologie, Maladies contagieuses, Police sanitaire	JOUBERT
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation ..	JEAN-BLAIN

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MAGAT, FERNEY, RUCKEBUSCH, PAVAUX, Agrégés.
MM. BUSSIERAS, OUDAR, VAN HAVERBEKE.

ASSISTANTS

MM. LAPRAS, LE NIHOUE.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur DARGENT, de la Faculté de Médecine.
Premier Assesseur : M. le Professeur BERTRAND, de l'Ecole Vétérinaire.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur FLORIO, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGENT

de la Faculté de Médecine de Lyon

Nos respectueux remerciements
pour le très grand honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de
notre Jury de thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Dont les précieux conseils nous permirent de mener à bien notre travail.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous témoigne.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous fait le grand honneur de juger notre thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR L'AGRÉGÉ FERNEY
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

En l'assurant, avec notre reconnaissance, de notre respectueuse sympathie.

A TOUS NOS MAITRES
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

AVANT-PROPOS

Dès l'année 1959, nous nous sommes intéressé aux travaux effectués par notre camarade BEAUQUIER dans le service de Pathologie de la Reproduction de l'Ecole de Lyon, sur le sarcome de Sticker. Après différents essais thérapeutiques, nous nous sommes arrêté à la roentgenthérapie qui nous a donné entière satisfaction. Cependant ce mode de traitement n'est souvent pas réalisable par le praticien. Pour cette raison, et sur les conseils de M. le Professeur BERTRAND et de M. l'Agrégé FERNEY, nous avons successivement essayé le chlorhydrate de méthylbis- β -chloréthylamine (N. D. : Caryolysine) et le cyclophosphamide (N. D. : Endoxan - Asta).

Qu'il nous soit permis de remercier M. le Professeur BERTRAND, qui a bien voulu nous guider avec beaucoup de bienveillance dans la préparation de ce travail. Nous le remercions également pour l'accueil qu'il nous réserve dans son service.

Que M. l'Agrégé FERNEY trouve, ici, l'expression de notre profonde reconnaissance ; son dévouement et ses conseils éclairés ont permis l'élaboration de cette thèse.

Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur DEFFRENNE qui nous a donné la possibilité de réaliser le traitement radiothérapique et qui nous a aidé dans notre tentative de mise en évidence d'un éventuel ultra-virus.

INTRODUCTION

Dans ce modeste travail, nous n'avons pas la prétention d'apporter à l'étude du sarcome de Sticker des éléments nouveaux, mais seulement de rapporter les observations que nous avons pu faire en utilisant les agents alkylants.

Dans une première partie, nous résumerons les études historiques, cliniques et thérapeutiques. Puis, dans une deuxième partie, nous envisagerons le traitement par les antimitotiques. Après un bref rappel concernant la chimiothérapie anticancéreuse, nous exposerons nos traitements avec le chlorhydrate de méthyl-bis- β -chloréthylamine et le cyclophosphamide.

DEFINITION

Dans sa thèse, BEAUQUIER (9) donne cette définition du sarcome de Sticker : « C'est une maladie vénérienne, inoculable, spéciale aux carnivores dont l'agent causal semble être un ultra-virus. Cliniquement, la maladie se traduit par le développement de néoformations à caractère tumoral au niveau de l'appareil génital, parfois par l'envahissement des ganglions inguinaux et plus rarement par l'apparition de noyaux secondaires sur la peau ou dans les organes abdominaux ».

PREMIÈRE PARTIE

LE SARCOME DE STICKER

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Signalée, pour la première fois, par le médecin anglais DELABERE-BLAINE en 1825, cette affection a été étudiée depuis par de nombreux auteurs.

En 1828, VATEL (86) décrit des « productions polypeuses du vagin, se rencontrant assez souvent chez la chienne ».

NOWINSKY (1876) (64) réalise des greffes expérimentales sur de jeunes chiens.

En 1899, SMITH et WASHBOURN (76) ont observé la transmission expérimentale par le coït, établissant ainsi la nature vénérienne de la maladie. Ils ont remarqué que l'animal dont le greffon a régressé, devient insensible à toute tentative nouvelle d'inoculation.

STICKER (1904) (78), assistant à l'Ecole Vétérinaire de Berlin, réalise une étude très complète. Il opère des transplantations sur le chien et même sur le renard, mais ne peut réussir chez le chat, la souris, le rat, le cobaye et n'obtient aucun résultat positif après filtration d'un broyat tumoral sur bougies Berkefeld ou sur filtres en porcelaine.

BEEBE et EWING (1906) (10) montrent que le sang de l'animal dont la greffe a régressé possède des propriétés curatives.

En 1934, STUBBS et FURTH (79) d'une part, DE MONBREUN et GOODPASTURE (28) d'autre part, ont confirmé les travaux de STICKER en ne réussissant pas à transmettre la maladie par des filtrats acellulaires.

Pour DE MONBREUN et GOODPASTURE, l'immunité des animaux guéris serait due à la formation par l'organisme d'anticorps spécifiques.

AJELLO (1a, c) observe des localisations extra-génitales du sarcome de Sticker et ne peut, de son côté, reproduire la maladie à partir de filtrats acellulaires (1939) (1 b).

A partir de 1948, NANTA et ses collaborateurs (60, 61) ont fait une étude approfondie de cette tumeur ; pour ces chercheurs, le sarcome de Sticker serait en fait un processus inflammatoire de nature granulomateuse.

En 1950, THIÉRY (81) en injectant sur un jeune chien réceptif des thymonucléoprotéines extraites d'une tumeur particulièrement maligne, obtient une tumeur bénigne de type histiocytome ; il note que « le chien réfractaire à la greffe du sarcome de Sticker ne réagit pas à l'injection de ces thymonucléoprotéines par la production d'une semblable néoplasie ».

VALLÉE et BOREL (1951) (62) ont démontré la possibilité de l'embryo-culture ultra-virulente à partir de cette tumeur vénérienne.

DOZZA et TORLONE (1960) (31) montrent que la tripsination du matériel tumoral et la technique du fractionnement cellulaire n'annulent pas la capacité de transmission ; les auteurs pensent qu'il est permis de douter que la tumeur de Sticker doive être considérée comme une tumeur due à un greffon.

CHAPITRE II

ETUDE GENERALE

Dans ce chapitre, nous envisagerons rapidement l'étude étiologique, clinique et anatomo-pathologique de cette affection vénérienne, étudiée par ailleurs dans la monographie de BEAUQUIER (9).

1. — **Etiologie.**

Propre à l'espèce canine, du moins dans les conditions naturelles, le sarcome de Sticker se transmet au moment du coït. Pendant longtemps, on a pensé que cette contamination était une greffe de cellules tumorales sur une muqueuse plus ou moins excoriée. Mais NANTA et ses collaborateurs (61, 77) ont démontré que l'affection peut se transmettre à une muqueuse saine. Ce fait expérimental a été confirmé par les travaux de THIÉRY (81), et plus récemment par ceux de DOZZA et TORLONE (31) prouvant la possibilité de transmission par un matériel acellulaire. La contagion s'expliquerait donc par le dépôt de matières virulentes sur une muqueuse congestionnée.

2. — Symptômes.

Cette affection évolue sur les muqueuses de l'aire du coït. Chez le mâle, elle siège aussi bien sur le pénis que sur le fourreau ; chez la femelle, elle atteint les parois vulvaires et vaginales (vestibule et vagin). Classiquement, le premier signe observé est un léger prurit accompagné d'une inflammation catarrhale de la région intéressée. Puis, apparaissent « des nodules saillants, quelque peu hémisphériques, d'un diamètre de 1 à 3 mm environ, blanc rosé, fermes tout en s'écrasant sous le doigt, circonscrits par une fragile barrière fibreuse et donnant un suc visqueux à la pression ». (LOMBARD, p. 282 : 55).

Personnellement, nous n'avons jamais observé la maladie à ce stade ; le plus souvent, les propriétaires consultent alors que leur animal présente des écoulements sanguinolents et que les tumeurs ont des aspects végétants divers (en crête de coq, en chou-fleur, polypeux). Parfois l'importance des néoformations est telle que, chez la femelle, la lumière vaginale est obstruée, que les lésions débordent au dehors de l'orifice sexuel en déformant la vulve et que l'extériorisation du fourreau, chez le mâle, est impossible.

LESBOUYRIÈS (54) et LOMBARD (55) considèrent les lésions extra-génitales comme exceptionnelles. NANTA et ses collaborateurs (61) les trouvent dans 7 pour 100 des cas. Sur les 50 animaux examinés, nous n'avons, quant à nous, observé que des lésions essentiellement localisées aux premières voies génitales (verge et fourreau, vulve et vagin) avec, dans quelques cas, un léger retentissement sur les ganglions correspondants.

L'affection conduit rarement à la mort. Cependant, elle peut déterminer des dysfonctionnements secondaires de l'arbre urinaire entraînant une auto-intoxication qui, jointe aux hémorragies répétées, aboutit à la cachexie.

3. — Anatomie pathologique.

La nature du sarcome de Sticker est fort controversée.

Du point de vue clinique, cette affection se présente sous la forme d'une néo-formation bien localisée aux muqueuses de l'appareil génital.

Du point de vue histologique et cytologique, les tenants de la théorie inflammatoire s'opposent à ceux qui considèrent ce sarcome vénérien comme une véritable tumeur.

L'Ecole Toulousaine (47, 61 *b*, *c*) admet que les éléments cellulaires observés ne sont pas des cellules sarcomateuses, mais un mélange variable de cellules réticulaires et de cellules promonocytaires ou monocytaires ou hémocytoblastiques, dont rien ne démontre la nature ou l'aspect atypique ou sarcomateux. NANTA et ses collaborateurs identifient donc cette tumeur vénérienne à une granulomatose et la qualifient de « promonocytome réticulaire bénin ».

Mais le sarcome de Sticker ne serait-il pas une affection intermédiaire entre les phénomènes inflammatoires et les processus cancéreux justifiant ainsi le titre de « tumeur d'avenir » que lui donne DRIEUX (32).

CHAPITRE III

TRAITEMENT

1. — **Traitement préventif.**

A notre connaissance, il n'existe aucune prophylaxie efficace du sarcome de Sticker. Si l'origine virale de cette affection est un jour démontrée, il sera alors intéressant de reprendre les travaux de DE MONBREUN et GOODPASTURE (28) sur la formation d'anticorps spécifiques.

2. — **Traitement chirurgical.**

Préconisée par CADIOT et ALMY (p. 531-533) (21), la cure chirurgicale a été pendant longtemps le seul traitement possible du sarcome de Sticker ; elle comporte l'excision, le curetage et même la cautérisation des lésions. Cette intervention, simple dans son principe, est souvent rendue laborieuse du fait de l'importance des tumeurs qui impose une périnéotomie chez la femelle ou une incision du fourreau chez le mâle. Ces ablations larges ne sont pas toujours suivies de succès ; les récidives sont fréquentes, certaines limitées dans le temps guérissent après des interventions répétées ; d'autres, par contre, se reproduisent avec une rapidité et une chronicité désespérantes pour le propriétaire et pour le thérapeute. Cependant, cette méthode est excellente en complément d'un traitement médical. Personnellement, nous avons souvent eu recours à ce traitement mixte.

3. — Traitement médical.

Les insuffisances de la cure chirurgicale justifient les tentatives de traitements médicaux. Ces divers essais montrent la sensibilité du sarcome de Sticker à divers agents médicamenteux.

STICKER, dès 1908, avait constaté une régression temporaire des tumeurs avec l'anilarsinate de sodium (Atoxyl N.D.).

NANTA et ses collaborateurs (60) ont entrepris un traitement vitaminique, suggéré à l'un d'entre eux (P. BONNEAU) par les travaux de M^{me} DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA (30). Ils ont administré par voie buccale ou en injections sous-cutanées de la vitamine PP.

NEVEU (63) a pratiqué l'antibiothérapie sans grand succès.

COLLET (23), à la suite d'une communication faite par TOURAINE à la Société Française de Dermatologie (14 juin 1945) et d'une publication de MICHEL (58) en 1946, a essayé dès 1947 la résine de podophylle dans le traitement du sarcome de Sticker. Avec son élève VELLUT (87), il a utilisé une émulsion au 1/4 de podophyllin dans l'huile de paraffine en applications locales répétées, précédées d'un lavage. Les résultats ont été excellents sur des lésions jeunes et bien localisées. L'exérèse chirurgicale complète heureusement ce traitement (cf. obs n° 9 et BEAUQUIER : 9, obs. n° 4 et 7).

BEAUQUIER (9), sur les conseils de M. l'Agrégé FERNEY, a expérimenté l'antimonio-thiomalate de lithium (Anthiomaline N.D.) et l'antimoniote de N-méthylglucamine (Glucantime N.D.). La toxicité de l'antimonio-thiomalate de lithium a obligé l'auteur à abandonner ses tentatives thérapeutiques. Avec l'antimoniote de N-méthylglucamine, beaucoup moins toxique, BEAUQUIER a obtenu quelques améliorations ; néanmoins un curetage doit le plus souvent parachever l'action du médicament. Jusqu'à ce jour, nous n'avons eu connaissance d'aucune récurrence.

4. — Roentgenthérapie.

Plusieurs auteurs, dont STICKER, ont envisagé l'emploi de la radiothérapie dans le traitement de ce néoplasme vénérien.

En 1934, ANTOINE, LIÉGEOIS et VERSTRAETE (2) ont relaté un cas de guérison obtenu, sur une chienne, par la roentgenthérapie.

La même année, BAUDUIN (7), dans sa thèse de Doctorat Vétérinaire, passe en revue l'action biologique des rayons X, les notions générales d'irradiation, les accidents dûs à la radiothérapie et indique la technique employée par les Professeurs AUGER et COLLET, à Lyon : radiothérapie superficielle, dose totale unique de 1.000 r environ. Il estime que : « parmi les nombreux traitements préconisés, dont l'action est souvent douteuse, la radiothérapie semble donner d'excellents résultats. Elle présente de nombreux avantages, son action est hors de doute et son emploi bien compris n'entraîne aucun des inconvénients qu'on lui a souvent reprochés ».

AJELLO (1939) (1 b) recommande à son tour cette thérapeutique.

Mais il faut attendre 1949 pour que ces essais soient repris par NANTA, MARQUÈS et l'Ecole Toulousaine (61, 56, 37) qui en codifièrent la technique.

La grande radiosensibilité (RACCHINSA : 71) des tumeurs vénériennes du chien permet l'utilisation de doses faibles. Avec BEAUQUIER (9), nous adoptons un protocole thérapeutique comportant deux à trois séances de 400 r chacune, espacées de huit jours.

La radiothérapie est sûrement, de tous les traitements, le procédé de choix, mais son application pose des problèmes pratiques souvent délicats.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS DE TRAITEMENT avec les agents alkylants

CHAPITRE I

CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Le principe général du traitement médical est d'utiliser des corps agissant, d'une façon relativement élective, sur les cellules cancéreuses. En nous inspirant des publications de LAMOTTE-BARRILLON (49), DAUCHY (26), BOUCHERLE (16), BACQ (6), POMMATAU (69), BRULÉ (20), GUILLOT (39), nous allons essayer de classer les principales médications anti-cancéreuses. * D'après le mode d'action de ces substances anti-cancéreuses nous pouvons distinguer :

- les anti-mitotiques fusoriaux ;
- les agents alkylants ;
- les anti-métabolites.

A. — LES ANTIMITOTIQUES FUSORIAUX

Le tissu cancéreux se caractérise par une augmentation des divisions cellulaires. Les corps, classés dans cette catégorie, entravent la prolifération des cellules néoplasiques en agissant sur le fuseau et en provoquant un blocage des mitoses au stade de la métaphase.

* Indépendamment des références citées dans le texte, on pourra consulter le travail de HANNIG (40).

1. — La Colchicine.

Dans le cadre général de ses recherches sur les poisons caryoclasiques, DUSTIN (1934) (35) étudia l'action de la Colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker, de la souris. C'est à propos de cette substance que fut créée l'expression de « lésions radiomimétiques », ses effets rappelant en effet ceux des rayons X. Cependant on préfère actuellement réserver l'appellation de « radiomimétiques » aux poisons des chromosomes (agents alkylants) et à qualifier de mitoclasiques les poisons du fuseau (voir, à ce sujet, HUGUENIN : 42). Quoi qu'il en soit, l'utilisation de la Colchicine dans les cancers repose sur l'analogie de certains de ses effets avec ceux des radiations ionisantes. D'après la loi célèbre de BERGONIÉ et TRIBONDEAU, c'est au moment où elles se divisent que les cellules sont les plus sensibles aux radiations. Or, une des caractéristiques des cellules tumorales est l'accroissement de leur pouvoir de prolifération. Il était logique d'utiliser la Colchicine pour essayer de léser les cellules néoplasiques. La toxicité de l'alkaloïde du Colchique (*Colchicum autumnale*) en limita son emploi.

En médecine vétérinaire, les essais thérapeutiques du Professeur COLLET (23) furent abandonnés en raison des dangers présentés par l'utilisation de ce poison mitotique.

Pour diminuer la toxicité de cet alkaloïde, on a utilisé certains dérivés :

— la désacétyl — méthyl — colchicine ;

— la N. désacétyl — thiocolchicine, étudiée par HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO (42).

2. — Le Podophyllin.

CULP, MAGID et KAPLIN (25), en 1944, exposèrent leurs essais d'utilisation de la résine de Podophylle sur certaines végétations vénériennes de l'homme.

TOURAINÉ et MICHEL (58) introduisirent cette méthode en France. COLLET et VELLUT (23) (87) l'appliquèrent au chien.

3. — L'Uréthane.

Cytotoxique connu depuis longtemps, l'uréthane ou carbamate d'éthyle a l'avantage d'être relativement facile à manier. On peut l'employer « per os » sous forme de potion.

L'Ecole Toulousaine (GOUAUD : 37) envisagea son emploi dans le traitement du sarcome de Sticker.

Le mode d'action du carbamate d'éthyle, encore mal connu, le fait classer par certains auteurs dans le groupe des anti-métabolites.

B. — LES AGENTS ALKYLANTS

Principaux représentants de la chimiothérapie anticancéreuse, les agents alkylants sont des composés capables de bloquer par alkylation certains groupements des nucléoprotéines, entraînant ainsi une dénaturation de l'acide désoxyribonucléique.

Nous ne retiendrons, parmi ces corps, que les plus connus.

1. — Les moutardes azotées.

Les moutardes ont un groupement actif voisin de la formule du « gaz moutarde » (ypérite).

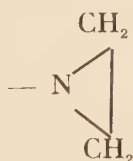
On prépara d'abord la méthyl-bis- β -chloréthylamine (Caryo-lysine N.D.) qui reste encore très utilisée. Certains auteurs cherchèrent à obtenir des dérivés plus stables et moins toxiques :

- la tri- β -chloréthylamine (RA₂. N.D. — (TRUHAUT : 83 a) ;
- la chloropropyl - bis - β - chloréthylamine ou Novoembio-chine des auteurs russes (RAVINA et ELOY : 73) ;
- le N-oxyde de méthyl-bis- β -chloréthylamine (Nitromine N.D.) ;
- l'acide para - bis - β - chloréthylamino - phénylbutyrique (Chloraminophène N.D.) ;
- la bis- β -chloréthylamino-phénylalanine (Sarcylisine N. D.) (RAVINA et ELOY : 73) ;
- la N-acétyl-sarcylsil-valine-éthylester (Asaline N.D.) (LARIONOV et PEREVODCHIKOVA : 52) (RAVINA et ELOY : 73) ;
- le dihydrochlorhydrate 1,6 bis - β - chloréthylamino-1,6 désoxy-D de mannite (Mannomustine N.D. — Dégranol N.D.) (SELLEI et ECKHARDT : 75) (RAVINA et ELOY : 73).

Dans ce groupe et bien que divers auteurs préfèrent les classer dans une catégorie spéciale, nous pouvons inclure les composés phosphamides, dérivés de moutardes à toxicité très atténuée dont le plus actif et le plus utilisé est le N. N bis (β -chloréthyl) N' O propylène phosphoramide (Endoxan-Asta N.D.) étudié par ailleurs dans le présent travail.

2. — Les éthylènes-imines.

L'action antimitotique des moutardes étant due à la formation d'un cation éthylène-imonium dans l'organisme, des corps possédant le groupement éthylène-imine ont été synthétisés.



Nous citerons :

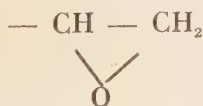
- la tri-éthylène-mélanine (T.E.M. N.D.) ;
- la tri-éthylène thio-phosphoramide (Thio-T.E.P.A. N.D.) ;
- la 2,5 dipropyloxy-3,6-diéthylène-imino-benzo-quinone 1,4 (6.870 R.P. N.D.).

3. — Les esters sulfoniques.

Dans ce groupe, nous ne retiendrons que le 1,4-diméthane sulfonxybutane (Myléran N.D.).

4. — Les époxydes.

Une dernière série d'alkylants est celle des époxydes possédant un ou plusieurs groupes :



C. — LES ANTIMETABOLITES

Le terme d'antimétabolite est employé pour désigner les substances possédant une structure chimique voisine de celles de certains constituants normaux des cellules et pouvant être utilisées par les tissus à la place des éléments physiologiques, constituant ainsi des molécules pathologiques (voir, en particulier, BOUCHERLE : 16).

1. — Les antagonistes des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques

Ce sont les antifoliques représentés par l'aminoptérine et l'A-Méthoptérine N.D.

2. — Les antagonistes des constituants des nucléoprotéines.

Ce sont :

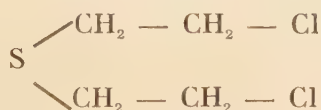
- les antipurines avec le 6-mercaptopurine (Purinéthol N.D.), le 8-azaguanine (Azan N.D.) et le chlorhydrate de guanine (Carciguanyl N.D.) ;
 - les antipyrimidines avec le DG 428 BAYER (N. D.) ;
 - les antiaminoacides avec l'Azasérine qui est un antibiotique.
-

CHAPITRE II

LA METHYL-BIS-CHLORETHYLAMINE

1. — Historique.

En 1859, GUTRIE prépara l'ypérite soufrée ou gaz moutarde :

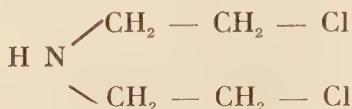


Sulfure d'éthyle dichloré (ou gaz moutarde).

L'utilisation de ce gaz de combat mit en relief, pendant la guerre de 1914-1918, ses effets nocifs sur l'organisme.

En 1929, BERENBLUM (11, 12, 13) désirant accélérer un processus de cancérisation expérimentale chez le rat choisit l'ypérite. Il eut alors la surprise de constater que le gaz moutarde avait une action inhibitrice sur la cancérisation. La grande toxicité de l'ypérite ne permit pas à l'époque d'envisager une application thérapeutique.

D'un maniement plus facile, l'homologue azoté du gaz moutarde, la β , β' dichloréthylamine, fut ensuite expérimenté et constitua le chef de file de toute une série de composés dits « moutardes azotées ».



β , β' dichloréthylamine.

C'est aux Américains que revient le mérite d'avoir utilisé pour la première fois l'ypéritothérapie. Ainsi, en 1947, WINTROBE (90) d'une part, et MAXWELL (57) d'autre part ont rapporté les résultats obtenus dans le traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphosarcomes et des leucémies. La même année, JUSTIN-BESANÇON (44) introduisit cette méthode en France et l'appliqua à certaines maladies malignes du système hémopoïétique.

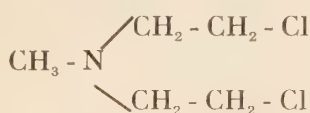
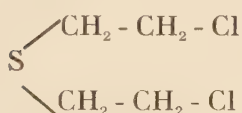
TOURAINÉ (82), à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, signala les effets favorables que l'on pouvait obtenir avec les moutardes nitrogénées dans des affections dermatologiques, telles que la maladie de Hodgkin, le mycosis fongoïde et, plus irrégulièrement, dans les lymphosarcomes, les cancers métastatiques, les leucémies, etc...

Avec ses collaborateurs, JUSTIN-BESANÇON (45) a présenté, en 1948, une étude très complète sur les dérivés soufrés et azotés de l'ypérite. Et les observations de TSEVRENIS (85) faites en 1950, à l'hôpital de Corbeil, sur le traitement des hémopathies malignes, coïncident avec celles de WINTROBE et de JUSTIN-BESANÇON. Dès lors, de nombreux travaux relatent les résultats obtenus par cette thérapeutique dans un grand nombre d'affections : hémopathies malignes, néoplasmes, processus inflammatoires divers. En particulier, citons ceux de l'Ecole lyonnaise avec PLAUCHU (66), MOURIQUAND (67), CROIZAT et PAPILLON (24).

En médecine vétérinaire, dès 1949, GOUAUD (37) envisageait l'emploi de l'ypérite dans le traitement du sarcome de Sticker.

2. — Notions chimiques et effets biologiques.

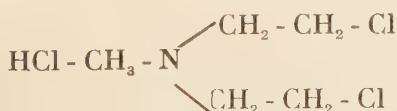
La « moutarde à l'azote » ou ypérite azotée, est la méthyl-bis- β -chloréthylamine ; c'est un dérivé nitré et méthylé du sulfure d'éthyle dichloré ou ypérite soufrée.



Sulfure d'éthyle dichloré

Méthyl-bis- β -chloréthylamine.

Le chlorhydrate de méthyl-bis- β -chloréthylamine est spécialisé en France sous le nom de Caryolysine.

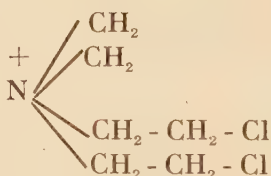


Chlorhydrate de méthyl-bis- β -chloréthylamine.

Ce fut la première moutarde à l'azote mise à la disposition des cliniciens. Elle se présentait alors sous la forme d'une poudre micro-cristalline, rapidement soluble dans l'eau.

La présentation actuelle du produit est une solution stable de chlorhydrate de méthyl-bis- β -chloréthylamine dans le triéthylène-glycol à diluer dans du sérum physiologique au moment de l'emploi.

L'EFFET BIOLOGIQUE de la moutarde à l'azote, comme de tous les anti-mitotiques, est une inhibition de la prolifération des tissus à croissance rapide ou à remaniement actif. Son action, comparable à celle des radiations ionisantes, consiste en une dénaturation des acides désoxyribonucléiques et un blocage des mitoses. Ce corps agit par l'intermédiaire des produits initiaux de l'hydrolyse obtenus en solution aqueuse, d'où la nécessité d'une préparation extemporanée de la solution à injecter pour éviter la formation de corps inactifs dont les groupes Cl ont été remplacés par des groupes OH. L'activité cytotoxique semble dépendre d'une cyclisation intra-moléculaire avec formation d'un cation éthylène-imonium qui, s'unissant à certaines molécules organiques, détruit les systèmes moléculaires intracellulaires.



Ion éthylène-imonium.

Cette action se situe principalement au niveau des groupements actifs des nucléoprotéines (groupes sulfhydryles). Cette activité radio-mimétique n'est évidemment pas sélective et intéresse tous les tissus en vie de multiplication rapide : tumeurs, tissus hématopoïétiques, muqueuse digestive, tissu rénal, cellules sexuelles.

3. — Indications.

En médecine humaine, la moutarde azotée fut d'abord utilisée dans le traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphosarcomes et des leucémies (MAXWELL : 57 ; WINTROBE : 90 ; JUSTIN-BESANÇON : 45 ; TRUHAUT : 83). Puis des résultats

intéressants furent enregistrés dans d'autres cancers, le mycosis-fongoïde (voir en particulier, pour la France, TOURAINE : 82), les affections rhumatismales, l'asthme et les cas de tuberculose ganglionnaire.

En médecine vétérinaire, l'Ecole Toulousaine (GOUAUD : 37) envisagea, en 1949, l'emploi de l'ypérite dans le traitement du sarcome de Sticker. Les auteurs de langue anglaise (AUSMAN : 5) ont mis au point une technique de perfusion localisée du train postérieur chez le chien, reprenant ainsi les travaux effectués en médecine humaine (voir, à ce sujet, ROMIEU : 74, et JUDET : 43), technique sûrement très intéressante pour certaines tumeurs malignes inopérables des membres (sarcomes, mélanomes malins).

4. — Mode d'administration.

Nous avons utilisé la méthyl-bis-chloréthylamine (Caryolysine N.D.) selon la méthode classique par injection strictement intraveineuse d'une solution préparée extemporanément dans 10 ou 20 ml de sérum physiologique. Au cours de la préparation de la solution et durant son injection, il importe de prendre des précautions pour éviter le contact du médicament avec la peau du malade ; pour ce faire, nous opérons ainsi :

— l'ampoule de méthyl-bis-chloréthylamine est maintenue verticale pendant 5 minutes pour éviter la présence de gouttelettes sur les parois de l'ampoule ;

— l'ampoule étant tenue dans un linge imbibé d'eau, son extrémité est sciée, puis cassée ;

— 5 ml de solvant sont introduits dans l'ampoule, puis aspirés dans une seringue ; nous complétons avec du sérum physiologique jusqu'à la dilution désirée (10 ou 20 ml).

Les aiguilles ayant servi à la préparation de la solution sont prises avec une pince à forcipressure et placées dans une cuvette d'eau savonneuse.

La ponction de la veine est effectuée avec une aiguille à biseau court de 7 ou 8/10 mm. de diamètre ; une fois la veine cathétérisée, la seringue contenant la solution est montée sur l'aiguille. L'injection terminée, l'aiguille est rincée par aspiration et refoulement du sang. La peau est nettoyée avec un linge imbibé d'eau savonneuse pour éviter tout incident local.

Nous utilisons la veine saphène externe (de préférence en région haute) et la veine radiale antérieure.

Pour prévenir toute réaction dangereuse de l'animal durant l'intervention, nous administrons 15 mn auparavant 0,5 à 1 mg par kilo de poids de maléate d'acépromazine (N.D. : Vétranquil) par voie intramusculaire [la voie veineuse fut aussi utilisée (cf. obs. n° 13-14)].

5. — Posologie.

Il est impossible de prévoir les effets de la moutarde à l'azote sur un organisme. Il est donc nécessaire de commencer le traitement en respectant la dose classique de 1/10 de mg par kilo de poids et par jour. Si l'état de l'animal le permet, on peut augmenter cette dose (cf. obs. n° 2, 3, 4, 8) sans jamais la doubler (cf. obs. n° 5), tout en retenant que notre meilleur succès thérapeutique (cf. obs. n° 1) a été obtenu en suivant la posologie classique. La durée totale du traitement est de 4 à 5 jours.

6. — Incidents et accidents.

A) INCIDENTS GÉNÉRAUX.

L'injection préalable de maléate d'acépromazine a supprimé ou du moins masqué, chez nos malades, les incidents à type de frisson-tachycardie décrits chez l'homme. L'état somnolent observé sur deux malades (cf. obs. n° 1 et 5) semble être dû beaucoup plus à l'action de l'acépromazine qu'à celle de l'ypérite azotée. La toxicité du produit semble, par contre, spécialement marquée pour la muqueuse intestinale (anorexie et diarrhée), mais presque nulle pour le tissu rénal (cf. obs. n° 4).

B) INCIDENTS LOCAUX.

Les signes d'inflammation le long des veines ont toujours été bénins et passagers. D'ailleurs en vue de limiter, autant que faire se peut, les risques d'incidents locaux, nous avons utilisé le plus longtemps possible la même veine.

C) ACCIDENTS SANGUINS.

Les cellules de la moelle osseuse, par leur multiplication rapide, sont très sensibles à l'action des agents alkylants. Une surveillance hématologique s'impose pendant la durée du traitement.

— Action sur la lignée rouge :

Cette action est assez irrégulière ; parfois le taux de globules rouges a diminué (cf. obs n° 2, 7, 6), parfois il a augmenté (cf. obs. n° 1 et 3). Jamais nous n'avons observé de chute inquiétante des éléments rouges.

— *Action sur la lignée blanche :*

La chute des globules blancs fut constante. Cette baisse leucocytaire toujours importante, et parfois même impressionnante, doit être considérée comme une manifestation clinique intéressante de l'activité du produit (voir en particulier DESTRÉE: 29). Sa durée, inégale d'un sujet à l'autre, peut être parfois longue (cf. obs. n° 2). Au cours d'un traitement, l'élévation de la température par surinfection s'accompagna d'une élévation de la leucocytose (cf. obs. n° 5). Le mécanisme d'hyperleucocytose d'auto-défense n'est donc pas supprimé. Nous n'avons pu, pour des raisons matérielles, utiliser les corticostéroïdes, la transfusion sanguine, les facteurs antiagranulocytaires (vitamine B 4 et acide désoxyribonucléique). L'antibiothérapie qui, selon certains auteurs (voir en particulier BERNARD : 14), a seule un effet favorable par son activité anti-infectieuse dans les agranulocytoses, ne nous a pas permis de sauver un malade (cf. obs. n° 5).

CHAPITRE III

LE CYCLOPHOSPHAMIDE

1. — Historique.

La toxicité des moutardes azotées ordonne des traitements de courte durée dont l'efficacité thérapeutique reste faible.

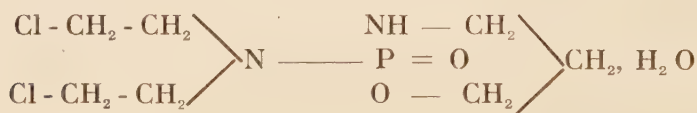
S'inspirant des travaux de DRUCKREY (33, 34) sur la conversion « loco dolenti » de la forme médicamenteuse de « transit » en forme médicamenteuse « active » d'une substance, ARNOLD et BOURSEAUX ont orienté leurs recherches sur la synthèse d'un corps qui resterait inactif jusqu'au moment où, en contact avec les tissus malades, il deviendrait actif en libérant son principe caryolytique. Ainsi ces auteurs (3) réussirent, en 1957, à fixer le groupe actif « β -chloréthyl » sur un groupe phosphorylé capable de l'inactiver, mais permettant sa libération sous l'influence de certains ferments, notamment des phosphamidases et des phosphatases tumorales. Deux corps furent synthétisés : le B 485 et le B 518. Le premier, malgré une faible toxicité, se révéla peu actif ; le second, par contre, apparut comme un agent thérapeutique intéressant (4 a, b). BROCK (17) fit une étude pharmacologique complète du B 518 ou cyclophosphamide (Cytosan aux U.S.A., Endoxan en Europe).

GROSS et LAMBERS (38) publièrent, en 1958, les premières observations cliniques.

Par la suite, les études faites en Amérique et en Europe sont venues confirmer ces premiers résultats. Pour la France, nous citerons, en particulier, les travaux de TRUHAUT (83 b, 84), RAVINA (73), DELMON (27) et, tout dernièrement à Lyon, une mise au point de PLAUCHU (68).

2. — Notions physico-chimiques.

Le cyclophosphamide (N.D. : Endoxan-Asta) ou ester phosphamidé cyclique de moutarde azotée est le N.N. bis (β -chloréthyl) N'O propylène phosphoramide dont la formule développée est :



Le cyclophosphamide se présente sous la forme de cristaux blanc neige bien formés. Il est stable à la température ambiante. Ce corps est soluble jusqu'à 4 % dans l'eau. Une solution à 2 % dans du sérum physiologique a un pH de 7,5. Il est encore soluble dans l'alcool éthylique, la benzine, l'éthylène, le chloroforme, le dioxane et les glycols, mais peu soluble dans l'éther et l'acétone, et insoluble dans le tétrachlorure et le sulfure de carbone. La solution saline doit être utilisée dans les 2 heures suivant sa préparation extemporanée.

3. — Mode d'action.

Le cyclophosphamide constitue la forme de transit des groupes actifs « β -chloréthyl » qui sont générateurs des cations éthylènes-imoniums. La sélectivité de l'action cytotoxique et

cytostatique dépend de la libération, au niveau des tumeurs, du « bis- β -chloréthylamine », c'est-à-dire de la dissociation de la liaison P-N. Cette dissociation se fait, selon nos connaissances actuelles (voir à ce sujet ARNOLD, BOURSEAUX et BROCK : 4 c), sous l'influence des réactions enzymatiques spécifiques des tissus tumoraux.

4. — Toxicologie et Pharmacologie.

BROCK (17 a, 19 a) en Allemagne, LANE (50 a) aux Etats-Unis, TRUHAUT (84) en France, ont fait l'étude toxicologique du cyclophosphamide.

Les DL 50, par doses intraveineuses uniques, sont en mg/kg : 160 pour le rat, 400 pour le cobaye, 130 pour le lapin, 40 pour le chien (BROCK et WILMANNS : 19 a).

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats obtenus par BROCK et WILMANNS (19 a) après administration d'Endoxan à des chiens et à des rats, pendant 28 jours.

Il ne nous est pas possible dans le cadre de ce travail de rapporter toutes les études pharmacologiques. Nous rappellerons simplement que des expérimentations ont été effectuées avec diverses tumeurs animales telles que :

— le sarcome ascitique de Yoshida, le sarcome de Jensen, le carcinome 256 de Walker, le D.S carcinome (BROCK et coll. : 4 a, b, 19 a) (HOLZER : 41) ;

— le sarcome de Walker chez le rat (TRUHAUT : 84) ;

— les lymphomes des souris (VENDITTI : 88, 89) (LANE : 50 b, c, d, 51) ;

Animal	Doses 0,25 %, 2 % dans eau physiol à 0,9 %	Résultats
3 chiens	3 mg/kg par jour 28 jours de suite, dans les veines	Aucun symptôme pendant le traitement et la convalescence. Chute des leucocytes, des plaquettes sanguines, de l'hémoglobine, du volume cellulaire, et chez un sujet seulement des granulocytes. Image sanguine normale après convalescence de 7 à 14 jours. . Les épreuves fonctionnelles du foie et du rein sont normales. — Hémorragie muqueuse de la vessie chez un sujet (moment non signifié). Ganglions lymphatiques mésentériques tuméfiés et congestifs.
3 chiens	6 mg/kg par jour 28 jours de suite, dans les veines	Anorexie et perte de poids (16 à 17 %). Exitus d'un sujet à la 22 ^e dose. — Chute leucocytaire au 7 ^e jour, — plus marquée du 21 ^e au 28 ^e jour. — Chute des granulocytes. — Pas d'altération dans la fonction rénale. Légère rétention de la bromosulphthaléine, chez un sujet, 6 jours après la dernière dose. Hémorragies muqueuses vésicales. — Ganglions lymphatiques mésentériques et cervicaux congestifs.
3 chiens	12 mg/kg p. jour 11 jours de suite, dans les veines	Anorexie et perte de poids (14 à 21 %). Exitus d'un animal à la 10 ^e dose, — effets toxiques chez les autres. Fièvre. Leucopénie (700 à 970 par mc) et granulocytopenie ; chute de l'hémoglobine, du volume cellulaire et des plaquettes sanguines. Aucune altération fonctionnelle hépatique ou rénale. Hémorragies muqueuses vésicales. Ganglions lymphatiques mésentériques et cervicaux congestifs.
10 rats	4 mg/kg par jour 28 jours de suite. Inj. intrapériton.	Légère diminution du gain pondéral chez les mâles seulement. Etat congestif du poumon sur quelques sujets, pendant les 28 jours ou la convalescence. Idem sur un des 10 rats témoins.
10 rats	8 mg/kg par jour 28 jours de suite. Inj. intrapériton.	Arrêt du gain pondéral pour le 5 % des femelles et le 42 % des mâles. Etat congestif du poumon sur quelques sujets, pendant les 28 jours ou la convalescence. Idem sur 1 des 10 rats témoins.
10 rats	11 mg/kg p. jour pendant 14 jours. Inj. intrapériton.	Exitus de tous les animaux entre les 14 ^e et 22 ^e jours. Etat congestif du poumon sur quelques animaux traités. — Idem sur 1 des 10 rats témoins.

— le carcinome de Guérin (BIRABEN, DELMON, BAYLIN : 15).

In vitro, le cyclophosphamide demeure sans effet sur la croissance des cellules HEp 2 et KB (résultats des essais du C.C.N.S.C., cités par COGGINS : 22).

5. — Indications.

En médecine humaine, la chimiothérapie anticancéreuse par le cyclophosphamide reste une thérapeutique de sauvegarde, utilisable dans les néoformations malignes et les métastases de toutes origines ; il ne saurait être question d'un traitement panacée empêchant à coup sûr l'évolution fatale.

D'après divers auteurs (pour la France, voir en particulier les publications de TRUHAUT : 83 b, 84 ; DELMON : 27 ; POMMAU : 69 ; LAMARQUE et ses coll. : 48 ; TERRASSE et MARCHEIX : 80 ; PLAUCHU et ses coll. : 68), les meilleurs résultats ont été enregistrés dans la maladie de Hodgkin, les sarcomes, le mycosis fongoïde, les cancers du tube digestif, les cancers bronchiques, les cancers du sein et de l'ovaire.

PLAUCHU (68) conseille chez l'homme l'application du cyclophosphamide :

« — aux cas désespérés, au stade de généralisation ;

— chez les opérés pour lesquels l'acte chirurgical semble insuffisant ou incomplet ;

— dans tous les cancers avant tout traitement local ou chirurgical (prévention des métastases) ;

— enfin, indication per-opératoire, dans les veines et les lymphatiques. »

6. — Mode d'administration et posologie.

Nous avons administré le cyclophosphamide par voie intra-veineuse, par voie locale (injections intra-tumorales) et par voie buccale. Les injections n'ont donné lieu à aucun incident local ou général et l'emploi de ce médicament ne présente pas de danger pour l'opérateur. Nous n'avons jamais noté d'intolérance digestive consécutive à l'administration buccale. PLAUCHU (68) préconise chez l'homme la voie intra-musculaire et la considère comme la « meilleure, la plus simple et la mieux tolérée ».

Le cyclophosphamide perd peu à peu son activité en solution conservée au-delà de 2 heures ; il est donc nécessaire d'utiliser une préparation extemporanée.

La posologie a un caractère strictement individuel ; cependant, en nous inspirant des études toxicologiques de BROCK et WILMANS (19 a) sur le chien, nous avons adopté le schéma thérapeutique suivant :

— 3 à 4 mg/kg par voie intra-veineuse et par jour ;

— le reste de la solution (préparée à partir d'un flacon de 100 mg) injecté par voie intra-tumorale.

Les doses totales, par voie veineuse, ont varié de 500 à 1.500 mg (soit 10 à 21 jours de traitement) (cf. obs. n° 2, 4, 10, 15, 16, 17).

Il convient de rechercher les doses génératrices de leucopénie, c'est-à-dire celles qui font tomber le nombre de globules blancs à la limite la plus basse, compatible avec la survie. Les derniers animaux traités (cf. obs. n° 16, 17, 18) ont reçu, quel

que soit leur poids, 100 mg I.V. ; la chute des globules blancs a toujours été importante, nous obligeant même une fois (cf. obs. n° 17) à interrompre le traitement.

On a toujours intérêt à poursuivre le traitement aussi longtemps que le permettent l'état sanguin et l'état général.

7. — Incidents et accidents.

Par rapport aux moutardes azotées, le cyclophosphamide est un médicament relativement peu toxique et d'un maniement aisé.

A) INCIDENTS GÉNÉRAUX.

Souvent nos malades ont présenté des signes passagers d'intolérance tels que somnolence, anorexie, diarrhée. Une fois (cf. obs. n° 17), nous avons observé une diarrhée sanguinolente. Cette perte sanguine semble s'inscrire dans les accidents hémorragiques décrits par certains auteurs (voir, à ce sujet, BAUMANN : 8).

Aux doses utilisées, le cyclophosphamide semble avoir peu d'effets toxiques sur le foie et le rein. Avec une forte posologie, ce médicament peut cependant avoir une action hépatotoxique et néphrotoxique facilement combattue par les diurétiques, les cholérétiques et les facteurs lipotropes (cf. obs. n° 16 et 17) ; expérimentalement, BROCK (17 a) a montré que le seuil hépatotoxique se situait à 100 mg/kg chez le lapin, à 10 mg/kg chez le chien.

Les alopecies et les dépilations, décrites en médecine humaine, ne se sont jamais produites chez nos animaux traités. Ainsi que KALLENBACH (46) le faisait remarquer en 1958, l'administration de cyclophosphamide ne gêne en rien la cicatrisation (cf. obs. n° 2, 4 et 10).

B) INCIDENTS LOCAUX.

Nous n'avons pas constaté d'incidents locaux après les injections intra-veineuses et intra-tumorales.

C) ACCIDENTS SANGUINS.

En comparaison avec d'autres agents alkylants, la toxicité du cyclophosphamide vis-à-vis de la moelle osseuse est nettement réduite. Il importe, cependant, de surveiller la formule sanguine pendant la durée du traitement.

— Action sur la lignée rouge :

Comme la méthyl-bis-chloréthylamine, le cyclophosphamide a une action irrégulière sur la lignée rouge. Le nombre des hématies peut rester inchangé (cf. obs. n° 9), augmenter en cours de traitement (cf. obs. n° 2) ou diminuer (cf. obs. n° 10 et 16). Dans deux cas, nous avons même enregistré une chute importante du nombre des globules rouges (cf. obs. n° 4 et 17) ; cette baisse semble être passagère (cf. obs. n° 17).

— Action sur la lignée blanche.

A l'exception de deux cas (cf. obs. n° 2 et 9), la diminution du nombre des globules blancs a été constante. Pour RAVDIN (72), POULSEN (70) et d'autres auteurs, cette chute doit être interprétée comme un des éléments favorables de l'activité cytostatique du produit. Cette leucopénie est rapidement réversible. Par ailleurs, ainsi que le font remarquer GARY-BOBO, POURQUIER et BELOTTE (36), « il est difficile de faire une relation entre la dose de produit administré et l'importance de la leucopénie » (cf. obs. n° 9 et 15). Ce que l'on doit craindre durant l'adminis-

tration de ce médicament est l'apparition d'une leucopénie soudaine (voir à ce sujet LEMKE et coll. : 53), provoquant une diminution de la résistance du patient contre les infections (MOLIN : 59). Sans pouvoir en faire la preuve d'une façon formelle, nous pensons que la mort d'un de nos malades (cf. obs. n° 11) a été due à un abaissement soudain et irréversible du nombre des globules blancs. Pourtant, cette thérapeutique alkylante ne semble pas supprimer le mécanisme d'hyperleucocytose d'auto-défense (cf. obs. n° 4). Chez une chienne (cf. obs. n° 17) présentant une leucopénie, l'administration per os d'acide désoxyribonucléique a fait remonter le taux des leucocytes en moins d'une semaine, et cela deux fois de suite. Nous nous proposons de reprendre cet essai de protection avec l'acide désoxyribonucléique d'une part, et les citroflavonoïdes (voir à ce sujet GARY-BOBO, POURQUIER et BELOTTE : 36) d'autre part.

CHAPITRE IV

RESULTATS - COMPARAISON

ENTRE LES DIVERS TRAITEMENTS

La chirurgie a été pendant longtemps le seul traitement possible du sarcome de Sticker. Son champ d'action s'est progressivement réduit, à mesure que s'imposaient et se perfectionnaient les techniques roentgenthérapiques. Cependant, pour de nombreux praticiens ne possédant pas un matériel de radiothérapie, l'intervention chirurgicale reste, aujourd'hui encore, la seule méthode thérapeutique.

Avec les antimitotiques actuels, on ne peut pas encore parler de véritable traitement des tumeurs vénériennes du chien. Cependant, avec les deux médicaments utilisés, nous avons observé quelques régressions totales, plus souvent des régressions partielles. Nous devons noter que les guérisons avec fonte tumorale complète ne se sont produites que chez les femelles, faut-il voir là une cause endocrinienne ? Nous avons été aussi frappé de l'irrégularité des résultats, sans que nous puissions dire encore pourquoi tel ou tel cas a mal réagi. Des doses faibles ont provoqué des guérisons, des doses fortes n'ont parfois été suivies d'aucune amélioration. Mais, notion importante, il faudra toujours donner la dose totale maxima permise par l'état hématologique du malade.

Associée à la chirurgie, la chimiothérapie antinéoplasique permet d'augmenter les chances de succès. Nous soumettons d'abord nos malades au traitement médical, puis si besoin est, nous intervenons chirurgicalement. Nous sommes partisan de cette cure préalable par les agents alkylants qui permet d'obtenir soit une guérison complète, soit une régression partielle favorisant alors l'intervention. L'action successive des antimétaboliques et de la chirurgie s'avère donc, dans certains cas, plus efficace que l'action isolée de ces thérapeutiques.

Comparant nos résultats obtenus avec la méthyl-bis-chloréthylamine et le cyclophosphamide dans le traitement du sarcome de Sticker du chien, nous pensons que :

— leur activité est sensiblement égale,

— la toxicité de la méthyl-bis-chloréthylamine limite la durée de son emploi, le cyclophosphamide permet une cure plus complète,

— la marge de sécurité du cyclophosphamide est relativement plus étendue et l'effet leucotoxique passager,

— le cyclophosphamide est d'un maniement plus aisé et exempt de danger pour le clinicien,

— la durée de la cure, dans le cas du cyclophosphamide, peut par contre gêner le praticien.

Malgré ses avantages, le traitement avec le cyclophosphamide n'est pas entièrement dépourvu d'effets secondaires : affaiblissement, anorexie, leucopénie. Une surveillance du malade s'impose pendant l'administration de ce médicament.

En effet, « que l'on s'adresse, écrit le Professeur DARGENT, aux poisons de la mitose, aux alkylants, aux antimétaboliques, aux modificateurs du processus d'oxydo-réduction, on se heurte encore au problème redoutable de la toxicité, puisque la chimio-sensibilité des cellules hépatiques et intestinales et des leucocytes est très voisine de celle des cellules malignes. Depuis les premières tentatives accomplies avec les moutardes azotées ou l'uréthane, il y a eu déjà tant de progrès réalisés dans l'obtention de la tolérance de ces produits que l'on est en droit d'espérer qu'un jour prochain, la cytolyse des éléments-cancéreux sera élective ».

OBSERVATIONS

Au cours de ces deux dernières années, nous avons traité 18 malades par les agents alkylants. Un tableau synoptique résume ci-après l'ensemble des résultats.

	Guérisons	Echecs	Morts	Sans nouvelle	Totaux
Méthyl bis chloréthylamine	1	4	1	1	7
Cyclophosphamide ...	3	1	1		5
Chimio-Chirurgie	6				6
					18

Chaque chien, hospitalisé, a fait l'objet :

- d'un examen clinique complet ;
- d'analyses d'urine avec recherche d'albumine, pigments et sels biliaires ; ces analyses sont souvent impossibles du fait de l'importance des tumeurs qui interdit le sondage ;

— d'examens du sang avec recherche du taux d'urée,
mesure du rapport :

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

et numérations globulaires.

Ces épreuves ont été effectuées avant, pendant et après
le traitement.

OBSERVATION n° 1.

Novembre 1960.

Chienne Boxer, 6 ans, 19 kilogrammes, appartenant à M..., de
Saint-Etienne.

Sur les conseils d'un confrère qui a pratiqué, sans succès,
plusieurs curetages, la propriétaire amène sa chienne à l'Ecole
Vétérinaire de Lyon.

L'inspection du vagin, à l'aide du spéculum, révèle la présence
de nombreux petits nodules tumoraux, d'apparence polypeuse. On
voit un écoulement sanguinolent sourdre des lèvres de la vulve.

Urée sanguine : 0,60 g/l.

$$C \frac{E}{T} = \frac{1}{3,6} = 0,27.$$

Globules blancs : 50.000/mm³.

Globules rouges : 5.300.000/mm³.

Cette hyperleucocytose doit correspondre à un état de surin-
fection, non décelée lors de l'examen clinique.

Le traitement à la méthyl bis chloréthylamine est prescrit. Du 7 au 10 novembre inclus, une dose journalière de 2 mg de ce produit est injectée par voie veineuse, précédée d'une injection intra-musculaire de 1 ml de Péthidine (Dolosal N.D.). La dose totale de *méthyl bis chloréthylamine* est de 8 mg.

Le 9 novembre, la chienne est abattue, somnolente et refuse sa nourriture ; sa température rectale est de 39°. Ce malaise sera de courte durée.

Le 25 novembre, il ne subsiste que deux petites tumeurs situées sur le plafond du vagin ; les autres formations tumorales ont disparu, le méat urinaire est devenu visible alors qu'avant le traitement le cathétérisme vésical était impossible. Les écoulements vulvaires sont complètement taris.

29 novembre : globules blancs : 15.000/mm³ ; globules rouges : 6.300.000/mm³.

L'animal quitte l'Ecole le 1^{er} décembre.

Sur notre demande, le 16 février, cette chienne est présentée à la consultation du Service. Nous constatons la régression des néoplasmes qui se sont transformés en petits bourgeons blanchâtres à peine perceptibles. La *guérison* est complète, guérison qui nous fut par la suite confirmée par le Vétérinaire traitant.

OBSERVATION n° 2.

Novembre 1960.

Chien Berger allemand, 2 ans, 24 kilogrammes, appartenant à A..., de Flacey-en-Bresse (Saône-et-Loire).

Ce chien présente une tumeur de consistance ferme, peu sanguinolente, à l'extrémité antérieure de la verge et des néoformations, en chou-fleur, très friables au renflement postérieur.

Urée sanguine : 0,40 g/l.

$$\frac{E}{C - T} = 0,37.$$

Globules blancs : 12.000/mm³.

Globules rouges : 7.600.000/mm³.

Le 1^{er} décembre, nous injectons 2,5 mg de méthyl bis chloréthylamine, soit 5 ml de la solution ; le lendemain 3 mg (6 ml).

L'animal supporte bien le traitement, et nous utilisons alors une dose de 3,5 mg pendant 3 jours consécutifs. Ces injections sont précédées d'une administration par voie musculaire de 1 ml de Péthidine.

En 5 jours, le chien reçoit 16 mg de *méthyl bis chloréthylamine*.

8 décembre : globules blancs : 7.500 mm³ ; globules rouges : 4.740.000/mm³.

Le 13 décembre, toutes les tumeurs ont diminué de volume et les écoulements ont cessé.

Le propriétaire reprend son chien le 14 décembre.

Le 24 février 1961, l'animal est représenté à la consultation. La *récidive* est certaine. Les écoulements sanguinolents ont repris, une grosse tumeur friable, à l'aspect violacé, occupe l'extrémité antérieure de la verge, obstruant le méat urinaire. Une tumeur est apparue dans les replis du fourreau. Par contre, nous notons la disparition des néoplasmes du bulbe. Le chien est hospitalisé à nouveau.

Selon la technique de VELLUT, nous pratiquerons des applications de *Podophyllin* tous les deux jours ; après huit applications, nous ne constatons aucune amélioration.

Le 7 avril, nous commençons les injections I.V. et in situ de cyclophosphamide.

Avant ce traitement, poids : 27 kg.

Globules blancs : 5.400/mm³.

Globules rouges : 8.200.000/mm³.

7, 8, 10 avril : cyclophosphamide 50 mg I.V. ; 50 mg in situ par jour.

11 avril : cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ.

Du 12 au 23 avril : cyclophosphamide 80 mg I.V. ; 20 mg in situ par jour.

Soit 1.180 mg de *cyclophosphamide* en 16 injections I.V.

Le traitement est bien toléré.

18 avril, globules blancs : 6.500/mm³ ; globules rouges : 9.810.000/mm³.

Le 27 avril, la tumeur de l'extrémité antérieure a diminué de moitié, laissant apparaître la pointe de la verge et le méat urinaire ; le *curetage* au bistouri électrique est alors facile à réaliser.

28 avril, globules blancs : 7.000/mm³ ; globules rouges : 8.180.000/mm³.

Le 6 mai, la verge parfaitement cicatrisée, l'animal quitte les hôpitaux.

Le 29 septembre, sur notre demande, le propriétaire nous précise par lettre *qu'aucun* écoulement pathologique n'est réapparu.

OBSERVATION n° 3.

Décembre 1960.

Chienne Berger allemand, 6 ans, 18 kilogrammes, appartenant à M..., Villeurbanne.

Une masse tumorale, de la grosseur d'une mandarine, déforme les lèvres vulvaires.

Urée sanguine : 0,75 g/l.

$$\begin{array}{rcl} & \text{E} & 0,8 \\ \text{C} & \text{---} = \text{---} & = 0,37. \\ & \text{T} & 2,15 \end{array}$$

1^{er} décembre, globules blancs : 35.000/mm³ ; globules rouges : 4.600.000/mm³.

Deux nouvelles numérations globulaires vérifient ce taux élevé de leucocytes.

14 décembre, globules blancs : 23.000/mm³.

16 décembre, globules blancs : 23.900/mm³.

Pendant 5 jours, l'animal reçoit :

27 décembre, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2 mg I.V.

2, 3, 4 janvier, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg I.V. par jour.

6 janvier, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 3 mg I.V.

Soit 12,5 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 5 injections.

Le 9 janvier, nous notons une nette diminution de la tumeur qui apparaît à peine hors de la vulve.

Apparemment, l'animal a bien supporté le traitement.

10 janvier, urée sanguine : 0,55 g/l.

$$\begin{array}{rcl} & \text{E} & 0,3 \\ \text{C} & \text{---} = \text{---} & = 0,2. \\ & \text{T} & 1,45 \end{array}$$

Globules blancs : 13.000/mm³.

Globules rouges : 7.900.000/mm³.

Le sujet quitte l'hôpital amélioré, mais *non guéri*. Il présentera une rechute et sera sacrifié en août, sans nous être représenté.

OBSERVATION n° 4.

Janvier 1961.

Chien, race commune, 9 ans, 24 kilogrammes, appartenant à B..., Lyon.

Le propriétaire a constaté, depuis un mois, des écoulements sanguinolents.

Plusieurs tumeurs, grosses comme des petits pois, très friables, sont réparties sur toute la verge et sur son renflement postérieur ; des tumeurs en crête de coq occupent les replis du fourreau.

7 janvier, urée sanguine : 1,25 g/l.

$$C \frac{E}{T} = 0,2.$$

Pigments et sels biliaires dans les urines.

Pendant 10 jours, nous administrons journellement à l'animal aminophylline (Caréna N.D.) 0,30 g et extrait sec hydrosoluble d'Orthosiphon stamineus (Siphuryl N.D.), 1 g.

13 janvier, globules blancs : 12.500/mm³ ; globules rouges : 7.300.000/mm³.

18 janvier, urée sanguine : 0,33 g/l ; urine normale.

Pendant 5 jours, nous injectons :

20 janvier, acépromazine 20 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg I.V.

21, 22, 23 janvier, acépromazine 20 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 3 mg I.V. par jour.

26 janvier, acépromazine 25 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 3,5 mg I.V.

Soit 15 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 5 injections.

27 janvier, urée sanguine : 0,8 g/l ; urine normale.

$$\begin{array}{rcl} \text{E} & 0,4 \\ \text{C} \text{ --- } & = \text{ --- } & = 0,25. \\ \text{T} & 1,6 \end{array}$$

30 janvier, les tumeurs ne saignent plus et ont diminué de volume. Pour des raisons techniques, nous ne pouvons faire une numération globulaire avant le départ du chien.

Le 15 avril, le propriétaire représente son chien à la consultation. Pendant le mois qui suivit le traitement, le chien n'a eu aucun écoulement. Puis, le propriétaire constata de nouveaux saignements. Sur la verge, nous retrouvons les mêmes petites tumeurs friables remarquées lors de la première hospitalisation.

18 avril, poids : 24 kilogrammes.

Urée sanguine : 0,44 g/l.

$$\begin{array}{rcl} \text{E} & 0,3 \\ \text{C} \text{ --- } & = \text{ --- } & = 0,14. \\ \text{T} & 2,2 \end{array}$$

Globules blancs : 11.000/mm³.

Globules rouges : 9.430.000/mm³.

Un traitement au cyclophosphamide est institué selon le protocole suivant :

du 19 au 22 avril : 7 mg I.V. par jour,

du 25 au 28 avril : 80 mg I.V. ; 20 mg in situ par jour,

du 29 avril au 2 mai, une dragée de 50 mg par jour.

Soit 600 mg en 8 injections I.V. et 880 mg au total (I.V., in situ et per os) de *cyclophosphamide*.

Les tumeurs ne saignent plus et prennent progressivement un aspect blanchâtre, mais nous ne notons aucune diminution de volume.

L'animal a bien supporté le traitement.

3 mai, acépromazine 30 mg I.M. ; procaine (Scurocaine N.D.) 4 ml en injection lombo-sacrée.

Curetage au bistouri électrique de toutes les tumeurs.

Pendant quelques jours, l'animal présente des symptômes d'infection respiratoire. A la même époque, dans le chenil, deux chiens sont morts d'une pneumonie lobaire.

9 mai, globules blancs : $17.000/\text{mm}^3$; globules rouges : $4.795.000/\text{mm}^3$.

Le chien repart en bonne santé avec un traitement par voie buccale :

Cyclophosphamide 50 mg, 1 dragée par jours, 20 jours ; repos de 15 jours ; 1 dragée par jour, 20 jours.

En octobre, sur notre demande, le chien est examiné :

— aucun écoulement depuis la fin du 2^e traitement ;

— une seule petite tumeur blanchâtre dans les replis du fourreau.

L'animal peut être considéré comme *guéri*.

OBSERVATION n° 5.

Janvier-février 1961.

Chienne, Cocker, 4 ans, 16 kilogrammes, appartenant à P..., Lyon.

Sarcome de Sticker, localisé sur la paroi droite du vagin et obstruant la lumière de celui-ci.

27 janvier, urée sanguine : 0,5 g/l.

$$\text{C} \frac{\text{E}}{\text{T}} = \frac{0,2}{1,2} = 0,18.$$

Globules blancs : 15.800/mm³.

Globules rouges : 5.700.000/mm³.

1^{er} février, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2 mg (4 ml) I.V.

2 février, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg (5 ml) I.V.

3 février, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 3 mg (6 ml) I.V.

Soit 7,5 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 3 injections. Après la dernière injection, l'animal est resté somnolent pendant deux jours.

6 février, globules blancs : 1.500/mm³ ; globules rouges : 6.840.000/mm³.

9 février, globules blancs : 1.400/mm³ ; globules rouges : 4.098.000/mm³.

Cette leucopénie nous empêche de poursuivre le traitement. L'animal a retrouvé sa vivacité, sa température est normale.

10 au 15 février : hyperthermie à 40° ; jetage séro-sanguinolent.

Traitement : antibiotiques et vitamine B 12.

A partir du 15 février : jetage muco-purulent ; conjonctivite ; globules blancs : 30.000/mm³.

A cette date, toute trace de tumeur a *disparu*.

Traitement : sérum glucosé isotonique ; sérum salé isotonique ; vitamine A, D, PP.

Mort de l'animal le 22 avril. L'autopsie ne put malheureusement être pratiquée.

(Un fait important, les plus fortes réactions ayant entraîné la mort se sont manifestées chez les sujets où le résultat thérapeutique final fut le meilleur. Voir aussi obs. n° 11).

OBSERVATION n° 6.

Février 1961.

Chien, race commune, 6 ans, 25 kilogrammes, appartenant à C..., Marboz (Ain).

Une tumeur rouge foncé du volume d'un gros pois, occupe l'extrémité antérieure de la verge. Le chien présente journellement des saignements depuis un mois.

9 février, urée sanguine : 0,15 g/l.

$$\frac{E}{C} = 0,6.$$

T

(La numération globulaire ne put être faite avant le traitement).

20, 21, 22, 23 février, acépromazine 25 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg I.V.

Soit 10 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 4 injections.

28 février, globules blancs : $4.600/\text{mm}^3$; globules rouges : $7.870.000/\text{mm}^3$.

7 mars, globules blancs : $14.200/\text{mm}^3$; globules rouges : $7.870.000/\text{mm}^3$.

Au départ de l'animal, le volume tumoral est inchangé mais les écoulements ont cessé.

Le 25 avril, le propriétaire amène son chien à l'Ecole. Depuis le 10 avril, les saignements ont repris. La tumeur a légèrement diminué de volume mais son aspect et sa couleur sont les mêmes qu'en février. Le même jour, nous procédons à un *curetage* au bistouri électrique. Nous ordonnons un traitement par voie buccale :

Cyclophosphamide, 1 dragée à 50 mg par jour, 20 jours ; repos de 10 jours ; 1 dragée par jour, 20 jours.

Le 25 septembre, le propriétaire nous écrit : « L'état de mon chien est *parfait* ». Il ne nous est pas possible de pratiquer alors nous-même un examen de contrôle.

OBSERVATION n° 7.

Février 1961.

Chienne, Caniche, 11 ans, 20 kilogrammes, appartenant à L..., Annonay.

Une masse tumorale volumineuse écarte les lèvres de la vulve, obstruant la lumière du vagin.

21 février, urée sanguine : 0,25 g/l.

$$C \frac{E}{T} = \frac{0,55}{3,2} = 0,17.$$

Globules blancs : 11.200/mm³.

Globules rouges : 8.760.000/mm³.

2 mars, acépromazine 20 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2 mg I.V.

4, 5, 7 mars, acépromazine 20 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg (5 ml) I.V. par jour.

Soit 9,5 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 4 injections.

10 mars, globules blancs : 4.600/mm³ ; globules rouges : 6.720.000/mm³.

Les tumeurs prennent un aspect clair et déliquescent.

La chienne quitte les hôpitaux le 13 mars.

Le 17 juin, le propriétaire ramène l'animal à la consultation. Depuis le 14 juin, quelques gouttes de sang sourdent des lèvres de la vulve. La tumeur n'est plus visible extérieurement, mais elle *s'étend profondément* dans le vagin. La prochaine fermeture des hôpitaux nous empêche de reprendre notre traitement.

OBSERVATION n° 8.

Mars 1961.

Chienne, Boxer, 6 ans, 20 kilogrammes, appartenant à L..., Nervieux (Loire).

Plusieurs foyers tumoraux localisés dans le vagin, non visibles extérieurement.

10 mars, urée sanguine : 0,60 g/l.

$$C \frac{E}{T} = \frac{1,4}{2,4} = 0,58.$$

Globules blancs : 11.900/mm³.

Globules rouges : 4.500.000/mm³.

17 mars, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2 mg (4 ml) I.V.

Dans l'heure qui suivit les injections, l'animal est très abattu.

18, 20, 21 mars, acépromazine 10 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 2,5 mg (5 ml) I.V. par jour.

Soit 9,5 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 4 injections.

Les tumeurs ne saignent plus et les lèvres vulvaires, gonflées auparavant par les tumeurs sous-jacentes, ont diminué de volume.

Une lettre du propriétaire nous apprend, en septembre, que l'animal n'a présenté aucun écoulement dans le mois qui suivit le traitement, puis les saignements recommencèrent ; la chienne fut *opérée* en juillet par un confrère du pays, sans nous être représentée.

OBSERVATION n° 9.

Avril-mai 1961.

Chienne, race commune, 4 ans, 19 kilogrammes, appartenant à C..., Saint-Martin-Lestra (Loire)

Cette chienne ainsi que sa mère ont été traitées dans le Service l'année précédente par des applications de podophyllin (obs. n° 4, thèse BEAUQUIER : 9). L'autre chienne est guérie, celle-ci, après

une amélioration passagère, présente une récurrence. L'inspection nous révèle une volumineuse tumeur sanguinolente, en chou-fleur, écartant les lèvres de la vulve et s'étendant profondément dans le vagin.

Le Laboratoire étant, à l'époque, surchargé de travail, nous ne faisons aucune analyse.

Du 28 avril au 3 mai, cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ par jour.

A partir du 1^{er} mai, la tumeur ne saigne plus.

3 mai, globules blancs : 9.200/mm³ ; globules rouges : 6.800.000/mm³.

Le 4 mai, nous interrompons le traitement, la chienne ayant une température de 39°2.

5 mai, reprise du traitement, la température étant redevenue normale.

Du 5 au 6 mai, cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ par jour.

La tumeur est devenue peu saillante.

Du 8 au 26 mai, cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ par jour.

15 mai, globules blancs : 9.130/mm³ ; globules rouges : 6.130.000/mm³ ; urée sanguine : 0,20 g/l.

Soit 1.470 mg de *cyclophosphamide* I.V. en 21 injections.

A la fin du traitement, le vagin est libéré de toutes formations tumorales ; un épaississement fibreux se trouve à l'emplacement des tumeurs.

Le 25 décembre, le propriétaire nous écrit : « La chienne est complètement *guérie*, le traitement effectué a dû être efficace, car depuis la tumeur a totalement disparu ». Il ne nous est pas possible de pratiquer alors nous-même un examen de contrôle.

OBSERVATION n° 10.

Avril 1961.

Chien, Epagneul breton, 5 ans, 16 kilogrammes, appartenant à F..., Miribel (Ain)

Le propriétaire vient d'acheter ce chien et, de suite, il a remarqué des écoulements sanguins. L'examen clinique nous montre une volumineuse tumeur rouge sanguinolente coiffant l'extrémité de la verge. Sur le renflement postérieur, nous trouvons plusieurs petites tumeurs blanchâtres et des cicatrices ; ce chien a dû subir un traitement chirurgical. La tumeur de l'extrémité antérieure est en pleine évolution ; cette tumeur-ci empêche la verge une fois extériorisée de rentrer dans le fourreau et nous devons faire un curetage sommaire.

10 avril, urée sanguine : 0,28 g/l ; globules blancs : 14.100/mm³ ; globules rouges : 8.650.000/mm³.

Du 11 au 17 avril, cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ par jour.

17 avril, globules blancs : 4.600/mm³ ; globules rouges : 9.810.000/mm³.

La tumeur a diminué de volume ; une fois extériorisée, la verge rentre facilement dans le fourreau.

19 avril, globules blancs : 5.600/mm³ ; globules rouges : 6.720.000/mm³.

Du 20 au 24 avril, cyclophosphamide 1 dragée à 50 mg par jour.

Du 25 au 28 avril, cyclophosphamide 60 mg I.V. ; 40 mg in situ par jour.

Du 29 avril au 2 mai, cyclophosphamide 1 dragée à 50 mg par jour.

Soit 730 mg I.V. et 370 mg in situ de *cyclophosphamide*.

3 mai, le méat urinaire est devenu visible.

9 mai, globules blancs : 13.800/mm³ ; globules rouges : 6.130.000/mm³.

15 mai, *curetage* de toutes les tumeurs restantes au bistouri électrique.

Après cicatrisation, l'animal quitte les hôpitaux avec le traitement :

Cyclophosphamide per os, 1 dragée à 50 mg par jour, 20 jours ; repos de 15 jours ; 1 dragée à 50 mg par jour, 20 jours.

D'après une lettre du propriétaire datant du 28 octobre 1961, le chien semble être *guéri* et ne pas avoir présenté de récidence.

OBSERVATION n° 11.

Avril 1961.

Chien courant porcelaine, 4 ans, 18 kilogrammes, appartenant à B..., Grôlée (Ain).

De grosses tumeurs sanguinolentes, en chou-fleur, sont localisées sur le renflement postérieur de la verge et dans les replis du fourreau.

25 avril, urée sanguine : 0,35 g/l.

$$\text{C} \frac{\text{E}}{\text{T}} = \frac{0,55}{1,55} = 0,35.$$

Pour des raisons accidentelles, la numération globulaire n'est pas faite.

Du 26 avril au 3 mai, cyclophosphamide 70 mg I.V. ; 30 mg in situ par jour.

Soit 480 mg I.V. de *cyclophosphamide*.

Le 3 mai, le chien est prostré, tousse et présente de la diarrhée ; l'auscultation ne nous révèle rien d'anormal. Température : 39°7. Traitement : antibiotiques.

Le 4 mai, l'état de l'animal s'est aggravé, la dyspnée est considérable ; à l'auscultation, on perçoit un souffle tubaire surtout expiratoire ; matité lobaire à la percussion ; pas de jetage.

Traitement : antibiotiques et révulsion à la farine de moutarde.

L'animal *meurt* à 16 h. La tumeur a considérablement *diminué* de volume (cf. obs. n° 5). L'autopsie pratiquée immédiatement nous révèle que l'animal est mort d'une pneumonie lobaire avec hépatisation rouge du poumon gauche et œdème de la trachée. A cette même époque, dans le chenil, plusieurs chiens ont présenté de la fièvre avec des signes respiratoires frustes.

OBSERVATION n° 12.

Juin 1961.

Chien, race commune, 5 ans, 12 kilogrammes, appartenant à C..., Bron (Rhône).

Une seule tumeur friable, sanguinolente, de la grosseur d'une pièce de 10 centimes, est située près du renflement postérieur de la verge.

2 juin, globules blancs : 12.800/mm³ ; globules rouges : 8.100.000/mm³ ; urée sanguine : 0,50 g/l.

$$C \frac{E}{T} = \frac{0,3}{2,7} = 0,11.$$

2, 3, 5 juin, acépromazine 15 mg I.M. ; méthyl bis chloréthylamine 1,5 mg I.V. par jour.

Soit 4,5 mg de *méthyl bis chloréthylamine*. Sous l'effet du traitement, la tumeur a nettement diminué de volume.

10 juin, *curetage* au bistouri électrique.

Une lettre du propriétaire, datée du 25 septembre 1961, nous confirme la *guérison* persistante.

OBSERVATION n° 13.

Mai-juin 1961.

Chienne, Griffon, 3 ans, 12 kilogrammes, appartenant à B..., Chaponost (Rhône).

De volumineuses tumeurs obstruent la lumière du vagin et écartent les lèvres vulvaires.

18 mai, urée sanguine : 0,31 g/l (Hypobromite) ; 0,18 g/l (Diacétylmonoxime).

Du 30 mai au 3 juin, cyclophosphamide 50 mg I.V. ; 50 mg in situ par jour.

Soit 200 mg I.V. de *cyclophosphamide* en 4 injections.

Les 6 et 7 juin, le traitement est interrompu, l'animal ayant de la fièvre (40°3). Après un traitement aux antibiotiques, la température redevient normale.

8 juin, globules blancs : 4.600/mm³ ; globules rouges : 5.610.000/mm³.

9 et 12 juin, acépromazine 6 mg I.V. ; méthyl bis chloréthylamine 2 mg I.V.

Soit 4 mg de *méthyl bis chloréthylamine*.

Les tumeurs ont diminué de volume, sont peu apparentes aux lèvres de la vulve et ne saignent plus. L'animal est renvoyé chez son propriétaire avec un traitement par voie buccale : cyclophosphamide une dragée à 50 mg par jour, pendant 15 jours ; repos de 10 jours, et recommencer le traitement pendant 20 jours. Nous n'avons *aucune nouvelle* de cette malade.

OBSERVATION n° 14.

Mai-juin 1961.

Chienne, Berger allemand, 6 ans, 32 kilogrammes, appartenant à T..., Mions (Isère).

Hospitalisée pour une métrite, cette chienne reçoit un traitement comprenant :

- œstrogènes ; extrait de lobe postérieur d'hypophyse ; sulfate de spartéine, pendant 6 jours ;
- chloramphénicol 0,5 g ; hydrocortisone 10 mg, pendant 6 jours ;
- une injection de propionate de testostérone 25 mg.

Les écoulements muco-purulents cessent. Un examen avec un spéculum nous révèle la présence de polypes tumoraux situés sur le plancher du vagin. Une sérosité sanguinolente sourd parfois aux commissures des lèvres de la vulve.

30 mai, urée sanguine : 0,15 g/l (Hypobromite) ; 0,13 g/l (Diacétylmonoxime).

$$\begin{array}{rcl} & \text{E} & 1,8 \\ \text{C} & \text{---} = \text{---} & = 0,64. \\ & \text{T} & 2,8 \end{array}$$

Globules blancs : 21.300/mm³.

Globules rouges : 8.970.000/mm³.

Du 8 juin au 12 juin, acépromazine 15 mg I.V. ; méthyl bis chloréthylamine 3 mg I.V. par jour.

Soit 12 mg de *méthyl bis chloréthylamine* en 4 injections.

14 juin, globules blancs : 13.900/mm³ ; globules rouges : 7.250.000/mm³.

Les écoulements sanguinolents ont disparu, mais nous ne notons aucune diminution des tumeurs. L'animal est renvoyé chez son propriétaire avec un traitement par voie buccale :

Cyclophosphamide, une dragée à 50 mg par jour, 20 jours ; repos de 15 jours ; reprise du traitement pendant 20 jours.

D'après une lettre du propriétaire, la tumeur ne semble pas avoir été sensible au traitement, les écoulements sanguinolents sont devenus par la suite de plus en plus fréquents ; le propriétaire a fait *sacrifier* son animal.

OBSERVATION n° 15.

Décembre 1961.

Chienne, race commune, 12 kilogrammes, appartenant à D..., Bron (Rhône).

Cette chienne fut confiée à M^{me} D..., par la Société Protectrice des Animaux. Dès le premier jour, M^{me} D... note que la chienne présente des écoulements génitaux sanguinolents. Deux mois après, alors qu'une tumeur rouge, friable, apparaît à la vulve, la propriétaire amène sa chienne à la consultation. Un écoulement assez abondant souille et agglutine les poils du train postérieur. Un amas de tumeurs de la grosseur d'une mandarine, est situé sur le plancher du vagin.

1^{er} décembre, globules blancs : 19.500/mm³ ; globules rouges : 6.900.000/mm³.

Du 13 au 20 décembre, cyclophosphamide 50 mg I.V. ; 50 mg in situ par jour.

20 décembre, globules blancs : 4.400/mm³ ; globules rouges : 6.900.000/mm³.

Cette leucopénie nous oblige à interrompre le traitement pendant quelques jours.

26 décembre, globules blancs : 5.500/mm³.

26 et 27 décembre, cyclophosphamide 50 mg I.V. ; 50 mg in situ par jour.

Soit 500 mg de *cyclophosphamide* en 10 injections I.V.

Le 5 janvier, il ne reste plus sur le plancher du vagin que quelques bourgeons blanchâtres. L'animal repart chez sa propriétaire avec un traitement par la voie buccale :

cyclophosphamide, 2 dragées à 50 mg par jour, pendant 8 jours ; repos de 10 jours ; une dragée par jour, 8 jours.

Considéré comme *guéri* au moment de sa sortie des hôpitaux, ce sujet n'a pas été revu.

OBSERVATION n° 16.

Janvier-février 1962.

Chien Boxer, 4 ans, 30 kilogrammes, appartenant à V..., de Vergezac (Haute-Loire).

Depuis 4 mois, le propriétaire a remarqué des écoulements sanguinolents à l'orifice préputial.

L'extériorisation de la verge montre l'abondance des proliférations tumorales sur le renflement postérieur de la verge et sur les replis du fourreau.

9 janvier, urée sanguine : 0,25 g/l.

$$\frac{E}{T} = \frac{0,8}{2} = 0,40.$$

Du 9 au 24 janvier, cyclophosphamide 100 mg I.V. par jour.

12 janvier, globules blancs : 6.400/mm³ ; globules rouges : 9.720.000/mm³.

22 janvier, globules blancs : 6.660/mm³ ; globules rouges : 8.480.000/mm³.

26 et 27 janvier, cyclophosphamide 130 mg I.V. par jour.

Soit 1.560 mg de *cyclophosphamide* en 15 injections I.V.

Hormis une perte de poids de 3 kilogrammes, le traitement n'a pas affecté apparemment l'état général de l'animal. Nous ne notons qu'une diminution partielle de la tumeur.

Le 2 mars : albumine et pigments biliaires dans l'urine.

Du 2 au 13 mars : extrait sec hydrosoluble d'Orthosiphon stamineus, 1 g par jour ; « Méthionine-Inositol-Choline » Allard N.D., 6 comprimés par jour.

Les 3 et 19 mars, *curetage* au bistouri électrique.

A son départ des hôpitaux, le 24 mars, la verge est cicatrisée ; l'animal pèse 30 kilogrammes, ses urines sont normales.

OBSERVATION n° 17.

Mars-avril 1962.

Chienne, race commune, 6 ans, 19 kilogrammes, appartenant à D..., Lyon.

Une tumeur, du volume d'une petite mandarine, écarte les lèvres de la vulve. Elle prend naissance sur le plancher du vestibule.

13 mars, urée sanguine : 0,40 g/l.

$$C \frac{E}{T} = \frac{0,8}{2,1} 0,38.$$

Formule leucocytaire (faite par erreur, au lieu de la numération globulaire) :

— Polynucléaires neutrophiles 82 %.

— Polynucléaires basophiles . 12 %.

— Lymphocytes 6 %.

Du 13 au 19 mars, cyclophosphamide 100 mg I.V. par jour.

20 mars, globules blancs : 4.400/mm³ ; globules rouges : 7.700.000/mm³.

L'animal est somnolent et ne s'alimente plus. Nous interrompons le traitement et ordonnons l'administration de vitamine C, de vitamines du groupe B et d'acide désoxyribonucléique.

26 mars, globules blancs : 11.700/mm³ ; globules rouges : 6.270.000/mm³.

L'état de l'animal est redevenu normal ; la tumeur a diminué de volume et ne saigne plus.

Du 27 mars au 3 avril, cyclophosphamide 80 mg I.V. par jour ; 20 mg in situ ; acide désoxyribonucléique, per os.

Les 1^{er} et 2 avril, l'animal présente une diarrhée légèrement sanguinolente.

4 avril, globules blancs : 2.300/mm³ ; globules rouges : 3.790.000/mm³ ; urée sanguine : 0,25 g/l.

Formule leucocytaire :

— polynucléaires neutrophiles 80 %

— polynucléaires basophiles .. 1 %

— polynucléaires éosinophiles . 0 %

— monocytes 0 %

— lymphocytes 19 %

Pigments biliaires dans l'urine.

Nous interrompons le traitement antimitotique, continuons l'administration d'acide désoxyribonucléique et prescrivons aussi des facteurs lipotropes (« Méthionine - Inositol - Choline » Allard N.D., 6 comprimés par jour). L'animal, très abattu, ne mange plus. La tumeur, de couleur rose pâle et d'aspect déliquescent, n'est plus apparente aux lèvres de la vulve.

En 14 jours de traitement, notre malade a reçu 1.240 mg de *cyclophosphamide* I.V. et 160 mg in situ.

10 avril, globules blancs : 8.500/mm³ ; globules rouges : 8.820.000/mm³.

Le propriétaire reprend sa chienne dont l'état général est redevenu normal. Quelques bourgeons tumoraux subsistent sur le plancher du vestibule. Un mois après, nous revoyons l'animal ; des polypes sont réapparus, la *récidive* est certaine.

OBSERVATION n° 18.

Mars 1962.

Chienne, race commune, 2 ans, 11 kilogrammes, appartenant à P..., Ecully (Rhône).

Cette patiente présente depuis quelques semaines un écoulement sanguinolent. Une néoplasie, en chou-fleur, s'insère sur la paroi gauche du vagin.

7 mars, globules blancs : $15.000/\text{mm}^3$; cyclophosphamide 75 mg I.V.

Du 8 au 20 mars, cyclophosphamide 100 mg I.V. par jour.

Soit 1.275 mg en 13 injections I.V.

21 mars, globules blancs : $2.500/\text{mm}^3$; globules rouges : $5.970.000/\text{mm}^3$; urine normale.

L'état général de l'animal est satisfaisant.

Du 21 au 25 mars, nous administrons par voie buccale de l'acide désoxyribonucléique.

La tumeur en voie de régression, a pris un aspect blanchâtre et ne saigne plus. Six semaines plus tard, nous constatons seulement la présence de quelques bourgeons blanchâtres et considérons l'animal comme *guéri*.

CONCLUSIONS

I. — Bien qu'universellement connues sous la dénomination de sarcome de Sticker, les tumeurs vénériennes du chien sont des néoformations inflammatoires de nature granulomateuse.

II. — D'origine virale probable, elles se transmettent au cours de la copulation et restent le plus souvent localisées à la portion libre de la verge et du fourreau chez le mâle, et à la région vulvo-vestibulaire chez la femelle.

III. — La cure chirurgicale sanglante est parfois d'exécution délicate et ne met pas à l'abri des récidives ; la radiothérapie est le traitement de choix, son emploi se heurte à des difficultés pratiques.

IV. — Nous avons étudié l'action de deux agents alkylants, la méthyl-bis-chloréthylamine et le cyclophosphamide. Des guérisons complètes ont été obtenues chez les femelles ; chez les mâles, nous n'avons observé que des améliorations passagères favorisant l'exérèse chirurgicale, écartant ainsi tout risque de récidive.

V. — Ces résultats sont encore insuffisants pour parler d'un nouveau traitement radical du sarcome de Sticker.

VU : *le Directeur*
de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Lyon,

R. FLORIO

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale
Vétérinaire :

M. BERTRAND

Vu : *le Doyen,*
A.-H. HERMANN

Le Président de la thèse :
M. DARGENT

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 6 juin 1962.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AJELLO (P.). — *a)* Una forma di localizzazioni extra genitali del sarcoma di Sticker (prova positive di trapianto). *La Clinica Veterinaria*, 1936, (15), 147.
b) Osservazioni sul tumore genitale contagiosa del cane. *Il Nuovo Ercolani*, 1939, (49), 201.
c) Il cosiddetto sarcoma di Sticker in sede extragenitale. *La Nuova Veterinaria*, 1949, (27), 333.
2. ANTOINE (G.), LIÉGEAIS (F.), VERSTRAETE (A.). — Contribution à l'étude des tumeurs chez le chien. *Annales Méd. Vét.*, 1934, (79), 354-371.
3. ARNOLD (H.), BOURSEAUX (F.). — Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-(β chloraethyl)-amins. *Angew. Chem.*, 1958, (70), 539-544.
4. ARNOLD (H.), BOURSEAUX (F.), BROCK (N.). — *a)* Neuartige Krebs. Chemotherapeutica aus der Gruppe der cyclischen N-Lost-Phosphamidester. *Naturwiss.*, 1958, (45), 64-66.
b) Chemotherapeutic Action of a Cyclic Nitrogen Mustard Phosphamide Ester (B 518-Asta) in Experimental Tumors of the Rat. *Nature*, 1958, (181), 931.
c) Über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und cancerotoxischer Wirkung in der Reihe der Phosphamidester des Bis-(β -chloräthyl)-amins. *Arzneim. Forsch.*, 1961, (11), 143-158.
5. AUSMAN (R.-K.), AUST (J.-B.). — Studies in isolated perfusion chemotherapy. Nitrogen mustard. *Ann. Surg.*, 1961, (153), 527-532.

6. BACQ (Z.-M.). — Substances carcinogénétiques et moyens de lutte contre le cancer et le mal des rayons. I) Chimiothérapie des états cancéreux, p. 1056-1071, in: *Pharmacodynamie Biochimique*, 2^e édition, publ. s. l. direct. de Z.-M. BACQ, J. CHEYMOL, M.-J. DALLEMAGNE, R. HAZARD, J. LA BARRE, J.-J. REUSE, M. WELSCH, Paris, Masson et Cie, éditeurs, 1961.
7. BAUDUIN (R.). — Les papillomes du vagin chez la chienne. *Thèse Doct. Vét.*, Lyon, 1934.
8. BAUMANN (E.). — Vorläufige Mitteilung über die Behandlung maligner Tumoren mit einem neuen N-Lost-Phosphamider. *Medizinische*, 1959, (4), 659-662.
9. BEAUQUIER (C.). — Le sarcome de Sticker du chien. *Thèse Doct. Vét.*, Lyon, 1961.
10. BEEBE (S.-P.), EWING (G.). — A study of the infectious lymphosarcome of dogs. *J. of Comparative Pathology and Therapeutic*, 1906, (12), 323-328.
11. BERENBLUM (I.), POLLARD (L.). — Tumour metabolism in the presence of anticarcinogenic substances. *Biochem. J.*, 1936, (30), 709.
12. BERENBLUM (I.), SCHOENTAL (R.). — Action of mustard gas on nucleoproteins. *Nature*, 1947, (159), 727.
13. BERENBLUM (I.), WORMALL (A.). — The immunological properties of proteins treated with mustard gas. *Biochem. J.*, 1939, (33), 75.
14. BERNARD (J.), NAJEAN (Y.), BINET (J.-L.). — L'agranulocytose par les dérivés de l'amidopyrine. Etude de sept observations. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, séance du 4 novembre 1960. Cités par *Concours Méd.*, 1962, (84), 359.
15. BIRABEN (J.), DELMON (G.), BAYLIN (G.). — Etude expérimentale de l'action du cyclophosphamide B 518 sur le carcinome de Guérin. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1961, (100), 45-54.

16. BOUCHERLE (A.). — Chimie et pharmacologie des anti-cancéreux. *Actualités pharmaceutiques*, 1961, n° 2, 71-87.
17. BROCK (N.). — a) Zur pharmakologischen Charakterisierung cyclischer N-Lost-Phosphamidester als Krebs- Chemotherapeutica. *Arzneim Forsch.*, 1958, (8), 1-9.
b) Zur Frage der selektiven Tumorwirkung von Endoxan. *Méd. et Hyg.*, 1959, (17), 480.
c) Pharmacological and chemotherapeutic properties of cyclic and noncyclic Phosphoramidate Esters. *Acta Unio Intern. Canc.*, 1960, (16), 552-555.
18. BROCK (N.), HOHORST (H.-J.). — Zur Frage der Knochenmarksschädigung durch cancerotoxische Substanzen. *Klin. Wschr.*, 1960, (38), 69-71.
19. BROCK (N.), WILMANN (H.). — a) Wirkung eines cyclischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte. Chemotherapeutische Wirksamkeit und pharmakologische Eigenschaften von B 518-Asta. *Dtsch. med. Wschr.*, 1958, (83), 453-458.
b) Pharmakologische Grundlagen der Chemotherapie des Krebses. *Therapiewoche*, 1960, (10), 5-15.
20. BRULÉ (G.), DENOIX (P.), THOMAS (M.). — Cancérologie. Traitement dit médical. *G.M. de France, Bilan thérapeutique* 1956-1961, numéro spécial, 157-162.
21. CADIOT (P.-J.), ALMY (J.). — *Traité de Thérapeutique chirurgicale des animaux domestiques*. Tome second. 3^e édition. Paris, Vigot Frères, éditeurs, 1924.
22. COGGINS (R.-P.), RADVIN (G.-R.), EISMAN (S.). — Clinical pharmacology and preliminary evaluation of Cytoxan. *Canc. Chemother. Rep.*, 1959, (3), 9-11.
23. COLLET (P.), VELLUT (G.). — Essai de traitement des chiens (sarcome de Sticker) par le podophyllin. *Bull. Soc. des Sc. Vét. de Lyon*, 1950, (52), 115-122.

24. CROIZAT (P.), PAPILLON (J.), PINET (F.). — Rôle de la moutarde à l'azote dans le traitement de la lymphogranulomatose maligne. *J. de Méd. Lyon.*, 1952, (33), 923-926.
25. CULP, MAGID, KAPLIN. — *Journal of Urology*, 1944, (51), 675.
Cités par VELLUT (87).
26. DAUCHY (F.). — Médications anti-cancéreuses. *Concours Méd.*, 1961, (83), 4, 709-711.
27. DELMON (G.). — La chimiothérapie des cancers et le cyclophosphamide B 518. *Presse Méd.*, 1960, (68), 1378-1379.
28. DE MONBREUN (W.-A.), GOODPASTURE (E.-W.). — An experimental investigation concerning the nature of contagious lymphosarcoma in dog. *American J. of Cancer*, 1934, (21), 295.
29. DESTREE (F.). — Association d'un cytostatique (E 39 Bayer) à la radiothérapie dans le traitement des affections cancéreuses. *Presse Méd.*, 1961, (69), 1639-1642.
30. DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA (N.). — L'effet de la nicotamide (vitamine PP) sur la croissance des tumeurs chez la souris. *C.R. de Biol.*, 1945, (139), 592-594.
31. DOZZA (G.), TORLONE (V.). — Riproduzione sperimentale del tumore di Sticker con cellule tripsinizzate e con frazioni cellulari. *Veterinaria Italiana*, 1960, (11), 647-658.
32. DRIEUX (H.). — Une tumeur d'avenir « le sarcome vénérien du chien ». *Rev. de Path. Comp. et d'Hygiène générale*, 1945, (45), 97-101.
33. DRUCKREY (H.). — Pharmakologische Tests bei der Chemotherapie des Krebses. *Acta Unio Intern. Canc.*, 1959, (15 bis), 85-102.
34. DRUCKREY (H.), KUK (B.-T.), SCHMAHL (D.), STEINHOFF (D.). — Kombination von Operation und Chemotherapie beim Krebs. *Münch. med. Wschr.*, 1958, (100), 1913-1918.

35. DUSTIN (A.-P.). — Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales : action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker, de la souris. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1934, (14), 487-502.
36. GARY-BOBO (J.), POURQUIER (H.), BELOTTE (J.). — Premiers résultats cliniques des essais du Cyclophosphamide (Endoxan) sur les tumeurs malignes. *G.M. de France*, 1962, (69), 677-680.
37. GOUAUD (F.). — Contribution à l'étude du sarcome de Sticker. Thérapeutique par les rayons X. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1950.
38. GROSS (R.), LAMBERS (K.). — Erste Erfahrungen in der Behandlung maligner Tumoren mit einem neuen N-Lost-Phosphamidester. *Dtsch. med. Wschr.*, 1958, (83), 458-462.
39. GUILLOT (B.). — Formes commerciales des médicaments anticancéreux. *Actualités pharmaceutiques*, 1961, n° 3, 125-126.
40. HANNIG (E.). — Proliferationshemmende Pharmaka. *Pharm. Zentralkalle*, 1961, (100), 103-109.
41. HOLZER (H.), KRÖGER (H.). — Zum Mechanismus der Wirkung von B 518 auf das Jensen-Sarkom und zur Hemmung der Chemotherapie von Tumoren durch das Vitamin Nikotinsäureamid. *Klin. Wschr.*, 1958, (36), 677-678.
42. HUGUENIN (R.), TRUHAUT (R.), SARACINO (R.). — Premiers résultats de l'utilisation en chimiothérapie anticancéreuse d'un dérivé de la colchicine : la N. désacétyl-thiocolchicine. *Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer*, 1955, (42), 308-325.
43. JUDET (R.), JUDET (J.), VAYSSE (J.), LORD (G.), ROY-CAMILLE (R.). — Espoirs nouveaux dans le traitement des tumeurs osseuses malignes des membres. *Concours Méd.*, 1961, (83), 439-442.

44. JUSTIN-BESANÇON (L.). — Essai de traitement des maladies malignes du système hémopoïétique par les analogues de l'ypérite. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, (34), 1031.
45. JUSTIN-BESANÇON (L.), LAMOTTE-BARRILLON (S.), POLONOVSKI (Cl.). — a) Introduction à l'étude des analogues de l'ypérite (substances dites moutardes à l'azote ou au soufre). *Sem. des Hôp. Paris*, 1948, (24), 1511-1518.
- b) Etude critique des résultats cliniques obtenus lors du traitement de quarante hémopathies malignes par une moutarde à l'azote. *Sem. des Hôp. Paris*, 1948, (24), 1518-1529.
- c) Premiers résultats de recherches biologiques effectuées au cours de l'étude thérapeutique des analogues de l'ypérite. *Sem. des Hôp. Paris*, 1948, (24), 1529-1532.
46. KALLENBACH (H.). — Carcinostatica und Wundheilung. *Med. Klin.*, 1958, (53), 1773-1775.
47. LACOUR (P.). — Contribution à l'étude du sarcome de Sticker. Etude clinique, cytologique et thérapeutique basée sur 66 observations originales. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1949.
48. LAMARQUE (P.), ROMIEU (Cl.), GARY-BOBO (J.), POURQUIER (H.), PUJOL (H.), BELOTTE (J.), DOSSA (J.), JAFFIOL (Cl.), LAMARQUE (J.-L.). — Premiers essais cliniques d'une nouvelle moutarde azotée ; le cyclophosphamide ou Endoxan. *Sem. des Hôp. (Semaine Thérapeutique)*, 1961, (37), 839-840.
49. LAMOTTE-BARRILLON (S.). — Chimiothérapie et hormonothérapie dans les leucoses et les cancers. *Presse Méd.*, 1961, (69), 1793-1796.
50. LANE (M.). — a) Preliminary report of animal studies with Cytoxan (cyclophosphamide). *Canc. Chemother. Rep.*, 1959, (3), 1-5.
- b) Some effects of cyclophosphamide (Cytoxan) on normal mice and mice with L. 1210 Leukemia. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1959, (23), 1347-1359.

- c) Development and attributes of Cytoxan-resistant L. 1210 Leukemia. *Proc. Am. Ass. Canc. Res.*, 1960, (3), 128.
- b) The effectiveness of cyclophosphamide (Cytoxan) against well established transplanted rodent tumors. *Canc. Res.*, 1960, (20), 1269-1273.
51. LANE (M.), YANCEY (S.-T.). — Development of a Leukemia resistant to cyclophosphamide (Cytoxan). *Nature*, 1960, (188), 756-757.
52. LARIONOV (L.-F.), PEREVODCHIKOVA (N.-I.). — Some experimental and clinical data on the sarcolysine peptides. *Brit. Med. J.*, 1960, n° 5166, 109-110.
53. LEMKE (J.), STANGE (H.-H.), RUMPHORST (K.). — Klinische Erfahrungen mit dem Cytostaticum « Endoxan » bei gynäkologischen Carcinomen. *Landarzt*, 1959, (35), 724-728.
54. LESBOURYES (G.). — Néoplasies vénériennes du chien et de la chienne. *Rec. Méd. Vét.*, 1946, (122), 5-19.
55. LOMBARD (Ch.). — *Cancérologie comparée*. Toulouse, Imprimerie Ouvrière, édit., 1960.
56. MARQUES (P.), BRU (A.), NANTA (A.), BAZEX (A.), LASSERRE (R.), PUGET (E.), VALLÉE (M.), BOREL (A.). — Les tumeurs vénériennes du chien (sarcome de Sticker). Matériel de radiobiologie expérimentale. *Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, 1952, (39), 110-115.
57. MAXWELL (M.-W.) et coll. — La moutarde nitrogénée comme agent thérapeutique de la maladie de Hodgkin, du lymphosarcome et de la leucémie. *Ann. Int. Méd.*, 1947, (27), 529-541.
58. MICHEL (P.-J.). — Le traitement des papillomes vénériens par la résine de podophyllin. *J. de Méd. de Lyon*, 1946, (27), 567-570.

59. MOLIN (B.). — Vorläufige Erfahrungen mit Cyclophosphamid bei der Behandlung fortgeschrittener Carcinome. *Arzneim. Forsch.*, 1961, (11), 210-217.
60. NANTA (A.), LASSERRE (R.), BAZEX (A.), BRU (A.), PUGET (E.), BONNEAU (P.), LACOUR (P.). — Les tumeurs vénériennes du chien et de la chienne dans la région toulousaine. *Rev. Méd. Vét.*, 1948, (11), 529-531.
61. NANTA (A.), MARQUES (P.), LASSERRE (R.), BAZEX (A.), BRU (A.), PUGET (E.). — a) Premiers résultats d'une enquête sur les tumeurs du chien dans le Sud-Ouest de la France. *Rev. Méd. Vét.*, 1949, (12), 393-413.
- b) Etude anatomo-clinique. *Rev. Méd. Vét.*, 1950, (13), 298-310.
- c) Etude cytologique. *Rev. Méd. Vét.*, 1951, (14), 321-337.
- d) Etude clinique. *Rev. Méd. Vét.*, 1953, (16), 538-543, 607-625, 690-696.
62. NANTA (A.), MARQUES (P.), LASSERRE (R.), BAZEX (A.), BRU (A.), VALLÉE (M.), BOREL (A.). — Embryoculture d'un ultravirus. *Rev. Méd. Vét.*, 1951, (14), 262-265.
63. NEVEU (M.). — Contribution à l'étude du sarcome de Sticker. Essais de thérapeutique médicale. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1949.
64. NOWINSKY. — *Centralblatt für die Medicinischen Wissenschaften*, 1876, (14), 790. Cité d'après VELLUT (87) et BEAUQUIER (9).
65. PESTEL (M.). — Traitement des leucémies et des tumeurs malignes par le dégranol. *Presse Méd.*, 1962, (70), 308.
66. PLAUCHU (M.), BUSSY (L.). — Les dérivés azotés de l'ypérite en thérapeutique. *J. de Méd. Lyon.*, 1954, (35), 297-317.
67. PLAUCHU (M.), MOURIQUAND (Cl.). — Essai de traitement par la moutarde à l'azote (Caryolysine) de différents cancers. *Lyon Méd.*, 1951, (83), 321-326.

68. PLAUCHU (M.), DALMAIS (J.), BUSSY (L.), TÊTE (R.), PINET (C.).
— Le Cyclophosphamide dans le traitement du cancer.
Lyon Méd., 1962, (207), 55-83.
69. POMMATAU (E.), BRUNAT (M.), VAUTERIN (C.), CHEVALLIER (A.).
— a) La chimiothérapie des cancers. *Rev. Assoc. Lyon Ext.*, 1960, (36), 37-48.
b) Les indications de la chimiothérapie des cancers. *Actualités pharmaceutiques*, 1961, n° 3, 117-124.
70. POULSEN (O.). — Experiencias clinicas con Endoxan. *Arch. Espan. Med. Int.*, 1960, (6), 51-66.
71. RACCHINSA (F.). — Sulla radiosensibilité del Cosiddetto. Tumore di Sticker del carre. *Radiologia*, 1951, (7), 2.
72. RAYDIN (R.-G.), COGGINS (P.-R.), EISMAN (S.-H.). — Clinical studies with cyclophosphamide. *Proc. Amer. Assoc. Canc. Res.*, 1959, (3), 55.
73. RAVINA (A.), ELOY (Ph.). — Etat actuel de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Etude de quelques agents alkylants : le Cyclophosphamide, le D granol, la Novoembiochine, le Dopan, la Sarcolysine, l'Asaline. *Presse Méd.*, 1960, (68), 1789-1792.
74. ROMIEU (Cl.), VERNHET (J.), PUJOL (J.). — Perfusions de tumeurs des membres par un carcinolytique sous circulation extra-corporelle. Premiers résultats. *Mém. Ac. de Chirurgie*, 1960, (86), 420-425.
75. SELLEI (C.), ECKHARDT (S.). — *The British J. of Clinical Practice*, 1961, (15), 827-832. Cités par PESTEL (65).
76. SMITH, WASHBOURN. — Infective venereal tumors in dogs. *J. of Comparative Pathology and Therapeutic.*, vol. II, (12), 41, in VELLUT (87) et in BEAUQUIER (9).
77. SOLACROUP (J.-P.). — Contribution à l'étude du sarcome de Sticker. Considérations étiologiques de l'affection. *Thèse Doct. V t.*, Toulouse, 1950.

78. STICKER (A.). — *a*) Transplantables Lymphosarcom des Hundes. *Berl. Tier. Wochen.*, 1905, (20), 353-358.
b) Übertragung von Tumoren bei Hunden durch den Geschlechtsakt. *Berl. Tier. Wochen.*, 1906, (50), 894-895.
79. STUBBS (E.-L.), FURTH (J.). — Experimental studies on the venereal sarcoma of the dog. *American J. of Path.*, 1934, (10), 275.
80. TERRASSE (J.), MARCHEIX (J.). — Résultat cliniques obtenus par l'emploi d'un ester phosphamidique de moutarde azotée : l'Endoxan-Asta. *G.M. de France*, 1961, (68), 2079-2082.
81. THIÉRY (G.). — *a*) Premiers résultats de l'étude du sarcome vénérien de Sticker greffé chez des chiens impubères. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, (144), 743-745.
b) Pouvoir cancérigène des thymonucléoprotéines extraites du sarcome de Sticker. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, (144), 745-747.
c) Culture in vivo du sarcome de Sticker dans le liquide céphalo-rachidien. *Rec. Méd. Vét.*, 1954, (130), 232-233.
82. TOURAINE (M.). — *Soc. Franc. Dermat. et Syphil.* : *a*) Séance du 15 janvier 1948, in *Presse Méd.*, 1948, (56), 285.
b) Séance du 10 juin 1948, in *Presse Méd.*, 1948, (56), 693.
83. TRUHAUT (R.). — *a*) Aperçus de la chimiothérapie anticancéreuse. *Presse Méd.*, 1955, (63), 880-883.
b) Les agents dits alkylants en chimiothérapie anticancéreuse. *G.M. de France*, 1959, (66), 1933-1939.
84. TRUHAUT (R.), BOIRON (M.), BRULÉ (G.), THOMAS (M.), PIERART (A.). — Etude sur le traitement des cancers par le N-N bis (β -chloréthyl)-diamide de l'ester N'O-propylène-phosphorique (cyclophosphamide). *Chemotherapia (Basel)*, 1960, (1), 137-161.
85. TSEVRENIS (H.), THUILLIEZ (A.-C.), FOUSSIER (B.). — Sur dix-huit cas d'hématopathies malignes traitées par la moutarde à l'azote. *Presse Méd.*, 1950, (58), 18-20.

86. VATEL. — *Les éléments de pathologie vétérinaire*. Cité par SOLACROUP (77).
87. VELLUT (G.). — Essai de traitement des tumeurs vénériennes du chien par le Podophyllin. *Thèse Doct. Vét.*, Lyon, 1951.
88. VENDITTI (J.-M.), GOLDIN (A.), KLINE (J.). — The influence of treatment schedule on the chemotherapy of advanced Leukemia L. 1210 in mice. *Canc. Chemother. Rep.*, 1960, (6), 55-57.
89. VENDITTI (J.-M.), HUMPHREYS (St.), GOLDIN (A.). — Investigation of the activity of Cytoxan against Leukemia L 1210 in mice. *Canc. Res.*, 1959, (19), 986-995.
90. WINTROBE (M.-N.), HUGULEY (C.-M.), Mc LENNAN (M.-T.), LIMA (P. de C.). — Nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkin's disease. Lymphosarcoma and Leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1947, (27), 529-540.
-

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	15
DÉFINITION	17
PREMIÈRE PARTIE. — Le sarcome de Sticker	19
Chapitre I. — Historique	21
Chapitre II. — Etude générale	23
Chapitre III. — Traitement	27
1. — Traitement préventif	27
2. — Traitement chirurgical	27
3. — Traitement médical	28
4. — Roentgenthérapie	29
DEUXIÈME PARTIE. — Essais de traitement avec les agents alkylants	31
Chapitre I. — Chimiothérapie anti-cancéreuse	33

Chapitre II. — La méthyl-bis- β -chloréthylamine	39
1. — Historique	39
2. — Notions chimiques et effets biologiques ..	41
3. — Indications	42
4. — Mode d'administration	43
5. — Posologie	44
6. — Incidents et accidents	45
Chapitre III. — Le cyclophosphamide	47
1. — Historique	47
2. — Notions physico-chimiques	48
3. — Mode d'action	48
4. — Toxicologie et pharmacologie	49
5. — Indications	51
6. — Mode d'administration et posologie	52
7. — Incidents et accidents	53
Chapitre IV. — Résultats - Comparaison entre les divers traitements	57
OBSERVATIONS	61
CONCLUSIONS	87
BIBLIOGRAPHIE	89

Imprimerie DELZANNO

32, Cours d'Herbouville, 32

LYON

1962

